

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE DES OCYTOCIQUES

THESE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 30 Juin 1965

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Marcel PIN

Né le 9 Février 1940 à COULOMBIERS (Vienne)



IMPRIMERIE DELZANNO s.a.

32, Cours d'Herbouville, 32
LYON

1965

CONTRIBUTION
A
L'ETUDE PHARMACODYNAMIQUE
DES OCYTOCIQUES

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE PHARMACODYNAMIQUE DES OCYTOCIQUES

THESE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

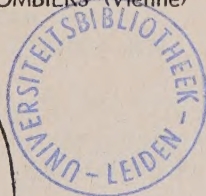
et soutenue publiquement le 30 Juin 1965

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Marcel PIN

Né le 9 Février 1940 à COULOMBIERS (Vienne)



IMPRIMERIE DELZANNO s.a.

32, Cours d'Herbouville, 32
LYON

1965

PERSONNEL ENSEIGNANT

DE L'ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE LYON

Directeur	MM. FLORIO
Directeur honoraire	JUNG TAPERNOUX
Professeur honoraire	CUNY

PROFESSEURS

Pharmacie et Toxicologie	MM. TAPERNOUX
Anatomie descriptive, Extérieur, Anatomie appliquée	BARONE
Physiologie, Thérapeutique, Pharmacodynamie ..	BOST
Histologie, Embryologie, Anatomie pathologique .	LUCAM
Hygiène et Industrie des aliments d'origine animale	FLACHAT
Zoologie appliquée, Parasitologie externe, Parasitologie interne	EUZEBY
Pathologie médicale des Equidés et des Carnivores, Législation vétérinaire	FLORIO
Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour	COTTEREAU
Technique chirurgicale, Pathologie chirurgicale .	COLLET
Obstétrique, Pathologie de la reproduction	BERTRAND
Ethnologie, Hygiène, Zootechnie, Economie rurale	FROGET
Botanique appliquée, Agronomie, Alimentation ..	JEAN-BLAIN
Physique et Chimie biologiques et médicales	MAGAT
Maladies contagieuses, Zoonoses, Législation sanitaire	JOUBERT

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

MM. FERNEY, RUCKEBUSCH, BUSSIERAS.

CHEFS DE TRAVAUX

M. OUDAR, Agrégé.

MM. CHANTEGRELET, DESCHANEL, JEAN-BLAIN Claude, LAPRAS,
LE NIHOUANNEN, PROY, VAN HAVERBEKE, VERINE.

ASSISTANTS

Mlles DUFOUR, GENTILETTI, GONZALES.
MM. CAILLERE, DELATOUR, MONAVON, VOURET.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Président : M. le Professeur Paul GIRARD, de la Faculté de Médecine
Premier Assesseur : M. le Professeur BERTRAND, de l'Ecole Vétérinaire
Deuxième Assesseur : M. le Professeur BOST, de l'Ecole Vétérinaire

La Faculté de Médecine et l'Ecole Nationale Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.

A MA FEMME

En témoignage d'amour.

A MES PARENTS

Bien faible témoignage de ma profonde affection.

A MES GRANDS-PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

Qui m'ont accueilli avec beaucoup de bienveillance.

A MES FRERES ET BELLES-SŒURS

A TOUS MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur le Professeur P. GIRARD

de la Faculté de Médecine de Lyon

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre Jury de thèse.

A Monsieur le Professeur BERTRAND

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Qui nous a fait le grand honneur de nous accueillir dans son laboratoire et qui a inspiré ce travail.

Nous lui témoignons notre vive reconnaissance pour la confiance qu'il nous a toujours témoignée.

Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur BOST

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Qui a bien voulu accepter de participer à notre Jury de thèse et nous fait l'honneur de juger notre travail.

Hommages respectueux.

A Monsieur l'Agrégé FERNEY

Qui nous a toujours réservé un bien-
veillant accueil et que nous remercions
de son enseignement.

A Monsieur le Docteur DESCHANEL

Chef de Travaux

Qui nous a guidé de ses conseils tout
au long de l'élaboration de ce travail.

A TOUS NOS MAITRES
DE L'ECOLE VETERINAIRE DE LYON

PLAN

AVANT-PROPOS.

INTRODUCTION.

PREMIERE PARTIE. — Méthodes permettant d'étudier l'action des substances ocytotiques sur l'utérus.

Chapitre Premier. — Etude *in vitro*, sur organe ou fragment d'organe isolé.

- I. — L'utérus.
- II. — Le milieu de survie.
- III. — Les techniques.
- IV. — L'enregistrement.
- V. — Intérêt de ces méthodes.

Chapitre II. — Etude *in vivo*, sur organe *in situ*.

- I. — Avortement ou mise-bas provoqués.
- II. — Enregistrement des contractions de l'utérus *in situ*.
- III. — Intérêt de ces méthodes.

DEUXIEME PARTIE. — Les substances ocytotiques.

Chapitre Premier. — Les ocytotiques majeurs.

- I. — L'extrait post-hypophysaire total.
- II. — L'extrait purifié.
- III. — L'hormone synthétique, ses analogues et homologues.

Chapitre II. — Les ocytociques mineurs.

- I. — La spartéine.
- II. — Les dérivés de l'ergot de seigle.
- III. — La quinine.

Chapitre III. — Les substances à activité eutocique.

- I. — La vitamine B₁.
- II. — La vitamine E.
- III. — L'ATP.

Chapitre IV. — Produits biologiques dont l'action ocytocique ne doit pas être méconnue.

- I. — Substances autonomes à activité ocytocique secondaire.
- II. — Liquides biologiques, vecteurs de substances ocytociques.

TROISIEME PARTIE. — Observations personnelles.

Chapitre Premier. — Etude *in vivo*, sur organe isolé.

- I. — Choix d'une méthode.
- II. — Résultats.

Chapitre II. — Etude *in vitro*, sur organe *in situ*.

- I. — Choix d'une méthode.
- II. — Résultats.

CONCLUSIONS.



AVANT-PROPOS

Les nombreux écrits scientifiques s'intéressant à l'acte d'accouchement ont été pour nous un sujet d'étonnement. Nous avons été, en effet, surpris par la complexité du mécanisme de la parturition auquel participe un ensemble de facteurs encore mal déterminés. Nous avons constaté en outre que des bases, fondées sur un grand nombre de travaux, avaient été mises en place afin d'aider le travail des patientes.

En entreprenant le travail d'enregistrement des contractions, nous avons eu un aperçu des difficultés de l'expérimentation et avons ressenti de l'incertitude lorsque nous avons voulu obtenir des résultats concordants. De simples petits détails de montage de l'appareillage, mais, surtout un grand nombre de facteurs tenant au milieu de survie ou à l'utérus lui-même, faisaient varier la réponse du muscle utérin sollicité par les substances ocytotiques.

Nous avons été très intéressé par notre sujet et nous remercions M. le Professeur BERTRAND de nous l'avoir proposé, puis de nous avoir aidé, tant par le matériel et les travaux antérieurs qu'il a mis à notre disposition, que par ses constants conseils.

D'autre part, la conférence sur « l'étude pharmacodynamique des ocytotiques », donnée par M. le Professeur BERTRAND à la Faculté de Pharmacie de Montpellier, a été notre

guide. Indépendamment des références citées dans ce document nous nous sommes adressé aux ouvrages suivants :

- des publications de LECHAT éditées par la Société Française de Thérapeutique et de Pharmacodynamie.
- la thèse de Doctorat Vétérinaire de notre camarade BOCH.
- les travaux de CROSS, THORP et FITZPATRICK.
- des livres : « Oxytocin » édité par Caldeyro-Barcia et Heller et publié par Pergamon Press.
« Pharmacologie des hormones neurohypophysaires et leurs analogues synthétiques », traduit de Berde par Probst et édité par Masson.

*
**

INTRODUCTION

Autrefois beaucoup de drogues, ayant des vertus aussi étonnantes que mystérieuses, passaient pour aider le travail des patientes à terme. De nos jours, le nombre des substances utilisables sans danger, et capables d'entraîner l'expulsion des fœtus d'une façon efficace, se trouve bien réduit.

L'accoucheur, qui cherche à accélérer le travail et provoquer l'apparition des nouveau-nés, peut avoir recours à plusieurs médicaments que l'on peut ranger en deux groupes : les ocytociques qui augmentent la puissance des contractions de l'utérus à terme et les spasmolytiques qui lèvent les spasmes du col utérin.

Les antispasmodiques comme les ocytociques sont des produits qui hâtent l'accouchement. Nous nous proposons d'étudier seulement les ocytociques (du grec « Enmto lov » : moyen pour faciliter un accouchement) en tant que substances qui font apparaître ou renforcent les contractions de ce muscle particulier qu'est l'utérus.

Notre intérêt se portera en premier lieu sur les méthodes d'études particulières aux ocytociques. Puis la connaissance de l'activité utérine de ces substances et principalement de l'hormone ocytocique retiendra notre attention.

PREMIÈRE PARTIE

Méthodes permettant d'étudier l'action des substances ocytociques sur l'utérus

Pour apprécier l'action ocytocique d'une substance, deux grands groupes de méthodes sont à la disposition des expérimentateurs; ce sont :

— Les méthodes *in vitro*, qui mettent en évidence l'activité contractile d'un fragment d'utérus isolé, déposé dans un milieu contenant le principe ocytocique ;

— Les méthodes *in vivo*, qui permettent de déterminer l'action ocytocique d'une drogue, du vivant de l'animal.

Ces dernières méthodes sont surtout utilisées pour les études physiologiques ou pour la recherche de l'activité ocytocique de substances contenues dans les humeurs de l'organisme.

CHAPITRE PREMIER

ETUDE « IN VITRO » SUR ORGANE OU FRAGMENT D'ORGANE ISOLE

La Méthode classique de Magnus qui permet l'enregistrement des contractions des fibres musculaires a été adaptée aux fibres lisses de l'utérus. Schématiquement, les différentes techniques utilisées sont basées sur l'enregistrement des réactions d'un fragment ou d'un lambeau d'utérus, placé dans un milieu de survie et sollicité par diverses substances ocytiques. La réponse utérine de ces produits dépend autant du choix de l'espèce et de l'état hormonal propre à l'utérus, que de la composition ionique et de la température du milieu dans lequel il est plongé.

I. — L'utérus

A) *Choix de l'espèce.*

La technique la plus ancienne, adoptée par le Codex avant 1965 pour essayer poudre et soluté du lobe postérieur de l'hypophyse, est celle que mettaient au point, en 1912, Dale et Laidlaw (24).

L'expérimentation est exécutée sur la corne utérine du cobaye vierge impubère, pesant de 150 à 250 grammes, c'est-à-dire âgée environ d'un mois et demi, les femelles de cobayes se pubérisant généralement autour d'un poids de 200 grammes.

En 1948, Holton (56) retient l'utérus de rate blanche, adulte, non gestante et non castrée pesant de 140 à 200 grammes. Cette technique est depuis fort utilisée et adoptée par le Codex 1965. Thorp (104) la qualifie de très fidèle et très sensible pour tester l'hormone ocytocique. Elmadjian (32) utilise des rates adultes n'ayant pas été gravides depuis au moins quatre semaines, pour tester l'activité de l'adrénaline.

La corne utérine de lapine vide, moins souvent employée, est préférée par Knauss (62); F. et J. Mercier (75) utilisent la corne utérine de chienne; Trendelenburg (107) emploie l'utérus prélevé chez la brebis fraîchement tuée. Il montre à ce propos que beaucoup de préparations sont insensibles aux extraits de post-hypophyse.

Enfin de nombreux auteurs expérimentent sur des lambeaux d'utérus appartenant aux grandes espèces, prélevés lors d'hystérectomie ou d'opération césarienne.

On peut donc utiliser pour les essais l'utérus de n'importe quelle espèce animale, mais pour des raisons de commodité, d'économie et de sensibilité, la préférence des chercheurs se porte sur l'utérus de cobaye et surtout sur celui de rate.

B) *Le conditionnement hormonal.*

Pour l'étude de l'hormone ocytocique, le plus important facteur dont dépend la sensibilité de l'utérus est l'équilibre hormonal.

Holton ne se soucie tout d'abord pas de la phase du cycle dans laquelle se trouve la corne utérine. Par la suite, la plupart des auteurs et Holton elle-même, utilisant l'utérus de femelles non gravides, se préoccupent beaucoup des réponses données à un moment déterminé du cycle.

Thorp préfère le cobaye ou la rate en dioestrus dont l'utérus ne présente pas de motilité spontanée (104 - 105). Holck (55) et Holton (56) portent leur choix sur des rates en œstrus. La rate en proœstrus aurait pour d'autres (47) un utérus plus sensible et on l'utilise de préférence dans la technique des organes « en superfusion » (45).

De nombreux travaux montrent que la sensibilisation de l'utérus par les œstrogènes est la méthode de choix, puisque la motilité spontanée est faible et la sensibilité à l'hormone ocytocique est bonne. Tous les œstrogènes seraient valables (7), mais sont surtout utilisés :

— Le diéthylstilboestrol injecté, par voie sous-cutanée, un jour avant l'expérience, à la posologie de 10 microgrammes pour 100 grammes de poids vif (104).

— Le monobenzoate d'œstradiol à la posologie de 120 microgrammes par kilo de poids vif.

— Le dipropionate de stilboestrol, en solution huileuse, à la posologie de 25 à 50 microgrammes par kilo de poids vif, 17 heures avant l'expérience (41).

Silvermann (96) amène le cobaye impubère en état d'œstrus en injectant 0,03 milligramme d'œstradiol par kilo de poids vif, quotidiennement pendant trois jours.

La femelle castrée, traitée aux œstrogènes, serait aussi intéressante pour les essais.

En résumé, s'il semble préférable d'utiliser la corne utérine de cobaye à l'état de dioestrus, il est intéressant par contre d'amener à l'état d'œstrus l'utérus de rate ou de lapine en les traitant au préalable aux œstrogènes.

C) *Segments de l'utérus à prélever.*

Chez les petites espèces, on opérera sur un fragment d'utérus de 2 centimètres de longueur environ.

L'intérêt d'utiliser les lambeaux d'utérus dans les grandes espèces résulte du fait qu'il est bon de contrôler l'activité d'un agent ocytocique non plus chez la rate ou le cobaye, mais chez la femelle à laquelle ce produit est destiné. On peut aussi rechercher les différences de sensibilité suivant les segments de l'utérus prélevés.

II. — *Le milieu de survie*

Il est facile de maintenir en survie l'utérus dans un milieu adéquat pendant toute une journée et plus. Cependant, si l'on veut obtenir un bon enregistrement, il est essentiel que les composantes du milieu soient établies de façon rigoureuse.

La composition ionique du bain et, à un moindre degré, la température du milieu, sont les deux principaux facteurs qui peuvent faire varier les contractions de l'utérus.

A) *Composition chimique du bain.*

Les milieux utilisés sont des modifications du liquide de Locke (32, 55), du liquide de Ringer (105) ou du liquide de Tyrode (91, 120).

Un tableau résumera les constituants des différents milieux utilisés :

(voir tableau page suivante)

	<i>Liquide de Tyrode</i>	<i>Liquide de Locke</i>	<i>Liquide de Jalon</i>	<i>Liquide pour utérus de cobaye</i>	<i>Liquide pour utérus de rate</i>	<i>Liquide pour utérus de rate</i>	<i>Liquide pour utérus de rate</i>
Chlorure de potassium .	0,20 g	0,42	0,42	<i>in</i> 104 0,42	<i>in</i> 41 0,42	<i>in</i> 105 0,42	<i>in</i> 120 0,42
Chlorure de calcium . . .	0,20 g	0,25	0,048	0,25	0,24	0,12	0,06
Bicarbonate de sodium .	1 g	0,20	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Glucose	1 g	2,5	0,5	0,5	0,25	0,25	0,5
Chlorure de sodium	8 g	8,5	9	9	9	9	9
Chlorure de magnésium .	0,10 g			0,0025	0,05	0,0025	
Phosphate monosodique	0,05 g						
Eau distillée .	1000 ml	1000	1000	1000	1000	1000	1000

Chaque constituant du milieu est analysé de façon à satisfaire aux qualités requises pour les essais.

L'eau doit être distillée ou bidistillée et ne contenir aucune trace de cuivre (105).

La présence de glucose est nécessaire dans le bain où séjourne l'utérus isolé, car il est indispensable comme source d'énergie des contractions (69). Néanmoins, la solution de Locke doit être modifiée par une réduction du glucose de la moitié de la concentration normale (56).

Les produits chimiques utilisés sont rigoureusement purs. L'excès d'ions K^+ du liquide étant sans effet (6), ce sont les

ions Ca^{++} et Mg^{++} qui ont suscité le plus de recherches en vue de minimiser la motilité spontanée de l'utérus sans, pour autant, modifier sa sensibilité.

L'ion Ca^{++} est indispensable à la contraction *in vitro* de l'utérus (67). Jalon (59) indique que le taux de Ca du liquide de Locke ou du liquide de Tyrode doit être réduit de la moitié lorsqu'on travaille sur l'utérus de cobaye et du quart pour l'utérus de rate.

Quant à l'ion Mg^{++} de la solution saline, il est démontré qu'il peut influencer le résultat obtenu quand la préparation contient aussi de la vasopressine.

Jalon (60), en 1947, Hsu (57), en 1948, Stewart (99), en 1949, montrent que l'addition de MgCl_2 à la solution de Ringer produit un milieu qui accroît la sensibilité du muscle utérin aux petites doses d'extraits de post-hypophyse et prévient la motilité spontanée.

Munsick (78), en 1960, remarque que l'arginine-vasopressine a un potentiel ocytotique moindre lorsque l'ion Mg^{++} est absent de la solution salée. Il laisse entendre que l'accroissement de la réponse de l'utérus plongé dans un milieu contenant des ions Mg^{++} est dû à la vasopressine et non à une sensibilité plus vive de l'utérus.

Il est donc bon de supprimer l'ion Mg^{++} des solutions physiologiques lorsqu'on désire minimiser l'influence de la vasopressine contenue dans les extraits post-hypophysaires.

B) *La température.*

Elle est gardée constante au moyen d'un réchauffeur électrique et d'un thermo-régulateur.

Hamburger (49) étudie l'effet de la température du milieu dans lequel est plongé le muscle utérin, en fonction de sa sensibilité aux hormones ocytociques. Pour l'utérus de rate, la réponse est maximale à 32°C . Mais la température la meilleure est en général 28°C parce que l'utérus présente une bonne sensibilité avec un temps de latence très court. Cet auteur insiste sur l'importance d'une température constante du bain car tout changement de 1°C entre 32°C et 42°C provoque un changement de sensibilité de 14 %.

Pour Csapo et Corner (22), les contractions, spontanées ou obtenues par stimulations électriques de fragments de corne utérine isolée de lapine en œstrus, sont maximales à 35°C et diminuent en dessus ou en dessous.

La température du milieu choisi pour l'utérus de rate est convenable à 32°C (105) ou à 30°C (32, 120), pour l'utérus de cobaye elle est de 28°C .

Pour l'expérimentation sur lambeaux d'utérus de femmes, on peut travailler à $37,5^{\circ}\text{C}$.

A ces températures, les contractions spontanées sont faibles et les réponses rapides et fidèles. Néanmoins, si en début d'expérience cette motilité spontanée est gênante, on peut abaisser la température du bain (105).

III. — Les techniques

A) *Le bain.*

Le fragment ou le lambeau d'utérus est plongé dans une cuve et immergé dans sa totalité dans le liquide de survie. Un robinet permet d'évacuer le liquide, et d'immerger à nouveau l'utérus dans la solution physiologique employée.

On amène celle-ci à la température désirée par un système de serpentín lui-même réchauffé par le milieu liquide dans lequel se trouve le réchauffeur électrique et le thermo-régulateur. Dans cette cuve à immersion, un mélange à 95 % d'oxygène et 5 % de gaz carbonique est amené par l'intermédiaire d'un petit tube en verre recourbé qui retient l'extrémité inférieure de la corne utérine, l'autre extrémité étant reliée au stylet enregistreur par un petit fil.

Il n'est pas utile d'immerger l'utérus dans de grandes quantités de liquide, si celui-ci est renouvelé assez fréquemment. Suivant, d'une part, la longueur et la grosseur du fragment utérin et, d'autre part, le diamètre de la cuve, on utilise des volumes allant de 2 ml (32) ou 5 ml (41) à 50 ml, les volumes le plus souvent utilisés étant de 10 ml (104, 41) et 20 ml (91).

Lorsqu'on désire faire agir la substance ocytotique, on l'injecte dans la cuve à immersion au moyen d'une seringue calibrée avec précision. Habituellement, on ajoute des volumes égaux, pour chacune des dilutions. Les doses sont appliquées toutes les 3, 4 ou 5 minutes (104), le produit ocytotique reste en présence pendant 45 secondes ou une minute, bien qu'il soit préférable de laver lorsque la contraction est complète. On peut aussi laisser agir le produit pendant cinq ou dix minutes pour des essais particuliers.

B) *L'arrosage lent.*

C'est la technique du « Superfused uterus » de Gaddum (45). L'utérus est suspendu à l'intérieur d'une chambre à température constante. Au sommet du fragment utérin s'écoule constamment, à raison de 3 ml par minute, la solution physiologique amenée à la température de la chambre. Le liquide tombe sur l'utérus par l'intermédiaire d'un tube en verre ter-

miné en spatule. L'utérus est maintenu en tension : son extrémité supérieure est retenue à la spatule tandis que, par un petit fil, l'extrémité inférieure est reliée au levier enregistreur chargé.

Lorsqu'on veut faire agir la substance ocytocique, on détourne le courant de la solution saline pendant une période de 10 à 60 secondes, temps pendant lequel on laisse tomber sur la spatule le produit à tester contenu dans un volume de 0,3 ml. Les dilutions sont elles-mêmes ramenées à la température voulue et sont appliquées à intervalles réguliers. L'utérus peut donner des réponses valables pendant 30 à 60 applications successives.

C) *Avantages et inconvénients de ces techniques.*

Dans les conditions de « l'arrosage lent », l'utérus est très sensible (41). Les doses nécessaires de substances ocytociques sont de l'ordre du 1/10 ou du 1/100 de celles requises pour le bain de l'organe isolé. La dose convenable pour l'essai de l'ocytocine est, en effet, de l'ordre de 0,02 m.u.i. (milliunités internationales). En outre, la substance tombant sur l'utérus, les réponses sont très régulières. Si cette technique est commode, simple et précise, elle s'applique mieux aux organes tels que l'iléon de cobaye, qu'à l'utérus de ratte qui a tendance à se contracter spontanément.

La technique du bain est plus grossière, elle a pour principale caractéristique le lavage, qui peut être une arme à double tranchant. Il a l'avantage de diminuer les contractions spontanées et de faire disparaître rapidement l'action de la substance ocytocique. Mais il peut aussi provoquer des contractions supplémentaires erronées. Enfin, la technique du bain ne permet pas l'application directe sur l'utérus du produit à tester.

IV. — L'enregistrement

Les contractions de l'utérus déplacent dans le sens vertical le système de levier qu'est le stylet enregistreur. Le levier doit amplifier 2 fois les contractions de l'utérus de cobaye et 4 fois celles de l'utérus de rate (105). La charge du levier est indispensable (7) : elle est de 1 à 1,4 grammes pour le travail sur utérus de rate, de 1,8 à 2,2 grammes pour l'utérus de cobaye.

V. — Intérêt de ces méthodes

Tout produit, ayant une activité contractile sur la fibre lisse utérine, peut être étudié.

A) Recherche de l'action ocytotique d'un produit.

Selon Schneider et Stumpf (92), il est bon de rechercher la réaction de l'organe par une seule contraction tonique dont l'amplitude est fonction de la quantité de substance ocytotique introduite dans le bain.

On enregistre successivement, pour une dilution donnée, quatre réponses. Ces réponses doivent avoir des amplitudes sensiblement égales. Fitzpatrick (40) signale que la diminution des réponses à l'administration de doses répétées de dilutions identiques (ou tachyphylaxie) d'ocytocine est insignifiante. Mais lorsqu'une dose de vasopressine est interposée entre des doses successives et égales d'ocytocine, la seconde réponse à l'ocytocine est réduite.

L'action ocytotique d'une substance est interprétée selon différents paramètres (96), dont le principal est l'amplitude de la contraction. Dans le cas où un produit est testé pendant un certain nombre de minutes, on peut se rendre compte de la fréquence des contractions.

B) *Comparaison de l'action de la substance à tester et de l'action de la préparation standard.*

Lorsqu'on teste une substance, on fait en sorte d'obtenir, à 20 % près, la même contraction que celle obtenue avec une quantité adéquate de l'échantillon standard (104). Il est nécessaire, en tout premier lieu, de trouver une dilution de l'extrait standard qui provoquera la contraction maximale. Ceci étant obtenu, on utilise la dilution immédiatement inférieure. Puis, en faisant varier la dilution ou le volume de la préparation à tester, on recherche sur le même utérus une réponse sensiblement égale.

L'essai peut aussi avoir lieu sur deux utérus ; on fait alors deux dilutions de la préparation standard, produisant clairement des contractions sub-maxima distinctes. La solution inconnue est alors diluée convenablement pour donner deux réponses semblables à celles obtenues avec la substance étalon quand des volumes similaires sont ajoutés au bain.

Ces méthodes biologiques ont un grand intérêt expérimental puisqu'elles permettent de détecter l'activité de faibles quantités de substances ocytociques. Elles doivent donc satisfaire à des conditions rigoureuses d'expérience et répondre à des qualités de précision, de commodité, mais aussi de rapidité d'exécution et de faible prix de revient. La technique d'Holton semble répondre à des exigences.

CHAPITRE II

ETUDE « IN VIVO », SUR ORGANE « IN SITU »

Les méthodes utilisant les organes isolés permettent de dépister la propriété contractile d'une substance. Les méthodes *in vivo* mettent en évidence son activité proprement ocytotique.

La technique de la mise-bas ou de l'avortement provoqués montre en premier lieu qu'un produit peut ou non entraîner l'expulsion des fœtus. Il est plus intéressant, ce fait étant constaté, de préciser les paramètres de l'activité utérine de telle ou telle substance ocytotique, en utilisant des méthodes qui permettent l'enregistrement des mouvements de l'utérus.

I. — Avortement ou mise-bas provoqués

On cherche simplement à provoquer l'avortement ou la mise-bas prématurée chez différentes femelles par l'injection de l'un ou de l'autre des ocytotiques (69).

Kenzett et ses collaborateurs (63) utilisent la lapine au 30^e jour de gestation pour tester l'activité des produits ocytotiques.

II. — Enregistrement des contractions de l'utérus « in situ »

Il est basé sur l'enregistrement direct des contractions utérines ou sur l'enregistrement des pressions exercées, soit à l'intérieur, soit à l'extérieur de l'utérus.

A) *Choix de l'espèce et conditionnement hormonal.*

On s'adresse, soit à une femelle en fin de gestation, soit à une femelle non gravide.

Le but des ocytotiques étant de hâter l'accouchement, on a cherché, expérimentalement, à mettre en évidence leur pouvoir chez différentes femelles à terme. C'est à ce moment, en effet, que l'utérus est le plus sensible à ces substances. Les essais sur les petites espèces animales, pour des raisons de commodité et d'économie, sont très intéressantes. La lapine à terme est le plus souvent choisie (7, 20, 63). On peut, en effet, connaître exactement le moment de la fécondation et déterminer le jour du terme avec une quasi certitude. Si le moment de la fécondation n'est pas connu, le seul fait que l'animal se débourre et fait son nid, indique que le moment de l'accouchement est proche. L'expérimentateur se trouve ainsi exactement dans les conditions d'imprégnation hormonale du part, et bénéficie d'une remarquable sensibilité de l'utérus.

Les femelles vides sont aussi les sujets d'expérimentations. Baïssset, Lesbre et Montastruc (2) utilisent des chiennes de 9 à 11 kgs, castrées trois semaines avant l'expérimentation et traitées ou non au benzoate d'œstradiol à la posologie de 5 à 10 mg. Döcke (27) choisit des vaches en œstrus, tandis que Fitzpatrick (40) préfère traiter vaches et brebis au Stilbœstrol (N.D.).

Mais l'animal de choix est encore la lapine vide ou castrée (20, 63). Les auteurs se soucient peu de la phase du cycle de la lapine (femelle à ovulation provoquée), mais la traite aux

œstrogènes, soit par implantation sous la peau du flanc, 10 jours avant l'expérimentation, de comprimés d'hexœstrol à la posologie de 25 mg (20), soit par des injections de benzoate d'œstradiol à la dose de 50 à 100 microgrammes par kg de poids vif, 2 jours avant l'essai (7).

Certains chercheurs utilisent des femelles en post-partum, qui auraient l'avantage, tout en étant vides, d'être sous l'imprégnation hormonale de l'accouchement. Cette technique est peu applicable, car, d'une part, les cornes sont encore volumineuses et marquées de congestion passive et, d'autre part, la dominance œstrogénique de l'utérus à terme cesse dans les quelques heures qui suivent l'expulsion des fœtus (7).

Pour tester l'activité des ocytotiques dont le chef de file est l'hormone ocytotique post-hypophysaire, la lapine gestante, à terme ou vide, mais traitée par les œstrogènes, sera donc le plus souvent retenue.

B) *Technique d'expérimentation.*

a) *L'enregistrement direct des contractions de l'utérus.*

Cette technique est principalement utilisée chez les petites espèces et surtout chez la lapine à terme ou vide (7 - 20). L'animal est fixé en décubitus dorsal sur une table, et anesthésié. Dans des conditions d'aseptie convenable, une laparotomie, médiane et limitée, est pratiquée pour mettre à jour l'utérus. Celui-ci est alors relié au stylet enregistreur par l'intermédiaire d'un fil. Le levier enregistreur est le plus souvent isométrique lorsqu'on travaille sur une lapine gestante, ou multiplie par 2 ou 3 les mouvements utérins de la lapine vide. Il est toujours chargé (de 2 à 4 grammes suivant la grosseur de l'utérus) pour maintenir l'organe en suspension. Pour éviter que l'utérus ne se dessèche, il est nécessaire de le vaporiser dessus du sérum glucosé à 38 °C ou mieux de le lubrifier à l'aide d'une solution huileuse tiédie (20).

Le montage étant terminé, l'enregistrement peut commencer. On injecte alors le produit ocytocique dans la veine marginale de l'oreille et l'on juge de son efficacité par le tracé enregistré. Cette méthode est simple, facilement réalisable, mais elle ne rend compte que d'un mouvement exercé en un point de l'utérus. Elle permet de déceler l'activité ocytocique des substances chez l'animal vivant, mais elle est limitée pour interpréter les paramètres de la contraction utérine.

b) *La Pléthysmographie.*

L'utérus étant mis à jour, on adapte sur lui le pléthysmographe de manière à enregistrer les variations de volume de l'organe lors des contractions. Cette technique pallierait au défaut de la précédente, mais elle est difficilement applicable.

c) *L'enregistrement des pressions internes de l'utérus.*

Beaucoup plus utilisée, cette méthode permet l'enregistrement des pressions exercées à l'intérieur de l'utérus gravide ou vide, aussi bien chez les petites que chez les grandes femelles.

Une première technique consiste à introduire une sonde en caoutchouc dans la cavité utérine. Retenue au niveau du col, cette sonde est reliée à une capsule de Marey par un fin tube en caoutchouc ou en polyéthylène. Si l'utérus est vide, l'ensemble est rempli d'une solution physiologique qui maintient une certaine tension à l'intérieur des parois utérines (04). Si, au contraire, l'utérus est gravide, la sonde pénètre dans la cavité allantoïdienne.

Lorsque l'utérus se contracte sous l'effet des ocytociques, il se produit, dans la capsule de Marey, une augmentation de pression qui est enregistrée sur le cylindre.

Une seconde technique permet d'enregistrer les contractions utérines en différents points de l'utérus. On se sert de petits ballonnets en plastique, aplatis ou ronds, que l'on insère, soit au niveau du col ou du segment inférieur, soit au niveau du corps ou du segment supérieur de l'utérus non gravide. Chez la femelle gravide, ils sont insérés au contact des membranes fœtales (40). Ces ballonnets sont reliés à un manomètre à mercure ou à une capsule de Marey, qui permettent d'enregistrer les différences de pressions exercées lors des contractions.

Cross (20) utilise cette technique chez la lapine anesthésiée. Il pratique une laparotomie postérieure, puis incise le vagin près du col et il insère, alors, le ballonnet dans le col, en le fixant par une agrafe. Il referme ensuite vagin et abdomen, tout en laissant passer le catheter en polyéthylène qui relie le ballonnet à la capsule de Marey.

Chez la brebis, la laparotomie est aussi nécessaire pour faciliter le cathétérisme vaginal (40).

Après anesthésie épidurale, chez la vache vide, le cathétérisme est effectué par le vagin et le ou les ballonnets sont insérés à l'intérieur de l'utérus, le col étant entrouvert pendant l'œstrus ou sous l'effet d'un traitement aux œstrogènes (28 - 40).

Dans tous les cas, lorsque les pressions s'exercent, le tracé de base qui représente le tonus, s'élève et montre l'intensité, la durée de la contraction. On enregistre, certes la pression intra-utérine, mais celle-ci est modifiée par la présence même du ballon et de la pression abdominale d'où l'imperfection de ces techniques.

d) *La tocographie.*

Elle a pour but d'enregistrer l'acte d'accouchement, et comme les techniques précédentes, elle est basée sur l'enregistrement des pressions exercées par l'utérus.

— *La tocographie externe.*

Pour éviter l'introduction d'appareils dans l'utérus, Reynolds mit au point cette méthode pour la femme. Il place sur l'abdomen de la femme, une ceinture de ballonnets en caoutchouc, reliés à des manomètres à mercure.

Ce système permettrait d'enregistrer les contractions de l'utérus en différents points à travers la paroi abdominale. Malheureusement les modifications de l'abdomen viennent largement perturber l'enregistrement.

— *La tocographie interne.*

Cette méthode est la plus précise, elle rend compte exactement des pressions exercées à l'intérieur de la matrice. Elle est l'œuvre de Caldeyro-Barcia et de ses collaborateurs (18, 19).

Une aiguille est plantée dans la cavité amniotique à travers la paroi abdominale. Deux autres aiguilles sont plantées dans le péritoine et la vessie. Ces trois aiguilles sont reliées à des manomètres à mercure. La première aiguille enregistre les pressions à l'intérieur de l'utérus gravis, les deux autres permettent de connaître la pression abdominale. La pression intra-utérine est donc réellement mesurée : elle est égale à la différence de la pression dans la cavité amniotique et de la pression abdominale.

e) *Enregistrement des potentiels d'action.*

Comme tout muscle qui se contracte, l'utérus produit des courants d'action. Par implantation de micro-électrodes (118) sur les fibres lisses du muscle utérin, on réussit, à l'aide d'un

appareil du type « électro-encéphalographe », à mesurer les potentiels d'action de l'utérus se contractant. Une courbe sinusoïdale, faite d'une succession d'ondes monophasiques et monomorphes se répétant au nombre de 5 à 9 par contraction, représente le fonctionnement normal du muscle.

Cette technique, qui a déjà permis de contrôler les différences du pouvoir contractil de l'utérus suivant son état hormonal (118), semble être une méthode d'avenir.

III. — Intérêt de ces méthodes

Elles permettent de juger l'activité ocytotique d'un produit dans une espèce considérée, non seulement par l'observation de l'apparition de la poche des eaux ou de l'expulsion des fœtus, mais encore par l'enregistrement de l'intensité, de la durée, de la fréquence des contractions produites.

Caldeyro-Barcia et ses collaborateurs (18) ont pu proposer une unité ocytotique, appelée unité Montevideo. Elle est représentée par le produit de l'intensité en millimètres de mercure, par la fréquence en nombre de contractions pendant 10 minutes. L'intensité ou amplitude de chaque contraction est définie par l'élévation de la pression du liquide amniotique, consécutive à la contraction. La fréquence est exprimée par le nombre de contractions pendant 10 minutes, chaque contraction étant représentée par le clocher du tracé existant entre deux basses pressions, pendant lesquelles l'utérus retrouve son tonus de base.

Par ces méthodes, certains auteurs ont pu préciser le mécanisme de la motilité utérine, d'autres ont pu déterminer la quantité nécessaire et suffisante de produit ocytotique, pour provoquer des contractions physiologiques chez diverses femelles animales.

Par contre, ces méthodes sont longues et onéreuses : elles conviennent davantage à la recherche qu'au contrôle pharmacologique.

*
**

DEUXIÈME PARTIE

Les substances ocytociques

L'utérus, muscle lisse dont les contractions sont involontaires, répond à un grand nombre de substances.

Parmi les produits à activité ocytocique, le plus important est l'hormone ocytocique très utilisée en clinique obstétricale et très étudiée du point de vue physiologique. La spartéine, les dérivés de l'ergot de seigle, la quinine, sont d'un moindre intérêt, étant des substances étrangères à l'organisme animal. Enfin, des produits eutociques, comme les vitamines B₁ et E, des produits biologiques, comme l'acétylcholine ou l'adrénaline ou la sérotonine, des humeurs telles que le liquide céphalo-rachidien, le liquide amniotique ou spermatique, attirent l'attention, puisqu'on leur reconnaît une activité ocytocique propre.

CHAPITRE PREMIER

LES OCYTOCIQUES MAJEURS

Sous ce vocable, nous rangeons les substances qui, à un triple point de vue, sont les plus étudiées.

Sur le plan thérapeutique, les extraits post-hypophysaires et l'hormone ocytocique purifiée ou synthétique dépourvue de principes ayant une action gênante, sont à la disposition du praticien. Sur le plan de la physiologie générale, l'étude toujours plus approfondie de l'hormone ocytocique contribue à préciser les mécanismes complexes qui participent à l'acte d'accouchement. Enfin, les progrès des connaissances chimiques sur les polypeptides ont permis la synthèse d'analogues et homologues de l'ocytocine.

Bien que notre intention soit d'étudier uniquement l'activité sur l'utérus des extraits du lobe postérieur de l'hypophyse et surtout de l'hormone ocytocique, il nous semble indispensable pour une connaissance d'ensemble, de mentionner l'origine, le mécanisme de la libération et de l'élimination de cette hormone dans l'organisme.

I. — L'extrait post-hypophysaire total

Il serait plus exact de lui donner l'adjectif neuro-hypophysaire, de par son origine sécrétoire hypothalamique (88); nous conserverons néanmoins le terme post-hypophysaire, encore communément employé et marquant l'origine de son extraction.

L'extrait de post-hypophyse est une poudre obtenue par extraction à l'acétone, du lobe postérieur de l'hypophyse de bœuf. Cette poudre qui est à la fois ocytocique, antidiurétique et hypertensive, est dosée de telle sorte qu'une quantité de 0,5 mg de l'extrait représente l'activité ocytocique de l'unité internationale (u.i.) ou unité Voetglin.

Ses propriétés physiologiques sont connues depuis le début du XX^e siècle. Oliver et Schafer en 1895 (81), Magnus et Schafer en 1901 (73), mettent en évidence, chez le chien anesthésié, l'action d'un principe hypertenseur à forte dose et antidiurétique à faible dose, présent dans les extraits d'hypophyse puis de post-hypophyse. Un peu plus tard, Dale 1909 (23), Ott et Scott en 1910 (82), démontrent respectivement que les extraits bruts de lobe postérieur d'hypophyse ont une activité contractile sur l'utérus de lapine et une activité excito-sécrétoire sur la sécrétion lactée de la chèvre.

A partir de ces travaux essentiels, de nombreux chercheurs pensent que les propriétés physiologiques diverses, précédemment citées, ne peuvent être attribuées à un seul principe. Par des extractions, des précipitations fractionnées, par l'électrophorèse, enfin par la distribution à contre-courant (11), deux principes sont isolés. Dès lors, du point de vue expérimental, l'attention se porte sur l'ocytocine et la vasopressine. Sur le plan thérapeutique cependant, l'extrait post-hypophysaire total, alliant l'effet de rétraction et de contraction de l'utérus, dû à l'ocytocine et l'effet de vasoconstriction, dû à la vasopressine, reste encore très utilisé.

II. — L'extrait purifié

En 1949, Du Vigneaud et ses collaborateurs, au moyen d'un appareil de distribution à contre-courant, isolent les fractions actives de l'extrait total de post-hypophyse. Ils obtiennent

à l'état pur, l'ocytocine (1949) qui a deux effets simultanés : utérin et lactagogue, et la vasopressine (1951) qui a des effets hypertensif et antidiurétique.

Une analyse approfondie montre que ces deux hormones ont des propriétés communes. En effet, comme la « pitressine » qui, lors de la précipitation fractionnée, contient une petite fraction du composant ocytocique, la vasopressine, même à l'état pur, conserve une faible activité ocytocique. L'hormone ocytocique exerce, comme la « pitocine » impure, un léger effet vasopresseur.

Un tableau (4) résume l'activité comparée de ces deux substances.

	Ocytocine	Vasopressine
Action utérotonique Rate in situ	500	30
Ejection du lait Rate in situ	500	100
Action hypertensive Rate in situ	7	600
Action antidiurétique Chienne in situ	3	600

L'activité biologique de l'ocytocine et de la vasopressine est exprimée en unités internationales (u.i.). L'unité ocytocique est égale à 1,25 microgramme du polypeptide ocytocique purifié (11).

A) *Production dans l'organisme.*

1° *Origine (11 - 88 - 118).*

L'ocytocine comme la vasopressine est sécrétée par les neurones des noyaux supra-optiques et para-ventriculaires. Elle suit ensuite graduellement les axones du trajet hypothalamus — post-hypophyse et atteint le lobe postérieur où elle est emmagasinée. Les terminaisons des nerfs étant en relation intime avec des capillaires sanguins, le neurosecrétat s'accumule autour de ceux-ci et peut être libéré dans le courant sanguin.

2° *Libération.*

Régulation de la sécrétion.

Sous l'influence de certains stimuli physiologiques ou expérimentaux, l'hormone ocytotique est sécrétée, puis libérée. Examinons tout d'abord les stimuli physiologiques :

— La distension des différentes parties du tractus génital provoque par voie réflexe la sécrétion ocytotique, mise en évidence à la fois par un renforcement des contractions de l'utérus et par la descente du lait (15, 25). Au cours de la parturition, durant laquelle col et corps de l'utérus sont distendus (37), lors du coït (54) ou de l'insémination artificielle (112), il y a libération de l'hormone ocytotique.

— Durant l'allaitement ou la traite, la stimulation sensorielle du mamelon est responsable du phénomène d'éjection du lait dans le canal galactophore (15).

— Certains stimuli émotionnels, tels que la vue ou l'odeur du mâle, sont à l'origine d'une sécrétion hypothalamo-post-hypophysaire. Docke (27), à ce propos, parle d'effet érotisant du mâle.

L'expérimentation, tout en complétant les connaissances acquises sur l'origine des hormones du lobe postérieur de l'hypophyse, a permis de découvrir de nouveaux facteurs de stimulation de la sécrétion ocytotique.

— La section du tractus supra-optico-hypophysaire, suspend à la fois la sécrétion de vasopressine et d'ocytocine (2) ; tandis que la stimulation électrique des noyaux paraventriculaires (20) et supra-optiques (48) provoque des contractions du myomètre, comparables à celles que produirait l'injection d'une faible quantité d'ocytocine.

— L'administration intra-veineuse ou mieux intra-carotidienne, de solutions salées hypertoniques, provoque l'élévation de la pression osmotique du sang et stimule, selon Verney (116), les osmo-récepteurs localisés dans les noyaux supra-optiques et paraventriculaires. En outre elle provoque un renforcement de la motricité utérine. Cette augmentation de la motilité utérine, aussi bien chez la chienne normale que chez le chien mâle (2) ou le bélier (83) est bien due à une élévation du taux sanguin d'hormone post-hypophysaire.

Quelques substances chimiques comme l'acétylcholine, la nicotine, stimuleraient la motilité utérine par libération d'hormone ocytotique (4).

Taux sanguin.

Après extraction par la méthode de Bisset et Walker (10) modifiée par Bisset et Lee (9), la recherche d'ocytocine dans le sang est basée sur la détermination biologique d'une action utérotonique (101) ou lactagogue (44), en l'absence d'ions K, d'histamine, de sérotonine, d'acétylcholine, ou d'adrénaline. Il est nécessaire en plus de comparer la différence d'activité de l'extrait avant et après traitement par le thioglycolate de sodium qui inactive spécifiquement l'ocytocine par rupture du pont disulfure de sa molécule (4).

Le taux d'hormone ocytotique dans le sang est surtout élevé pendant le coït et l'accouchement.

— Durant le coït, la présence de cette hormone dans le sérum sanguin de la femelle est pressentie par Van Demark et Hays (112), puis confirmée par Fitzpatrick (37).

— De nombreuses études, tant chez la vache (42, 44), que chez la brebis et la femme (43, 101) permettent de déterminer le taux sanguin de l'hormone ocytotique non seulement au cours de l'accouchement, mais encore durant toute la gestation. Les concentrations d'ocytocine sérique sont très faibles en dehors et au commencement de la gestation. Du début des deux dernières semaines jusqu'à 12 heures avant la naissance, le pouvoir ocytotique du plasma est invariablement bas. Même lors des premiers signes du travail son activité utérotonique est faible. Dès que le col est dilaté, celle-ci s'élève de 10 à 20 fois pour devenir vingt minutes après l'expulsion des fœtus, aussi basse que précédemment.

Par différents tests, il est démontré que l'hormone ocytotique est bien mise en cause, durant cette deuxième période de l'accouchement. La substance active, en effet, ne peut être distinguée de l'ocytocine synthétique, mais elle est différente de l'arginine et de la lysine-vasopressine, de la substance P et de la 5-hydroxytryptamine mise en cause par Van den Driessche (113).

Ces résultats sont très importants, car ils apportent la preuve que, si la sécrétion d'ocytocine a bien lieu durant le travail, elle est surtout augmentée dans sa deuxième phase. Du point de vue physiologique, ils laissent entendre que d'autres facteurs agissent durant la première période. Du point de vue clinique, ils confirment l'intérêt de l'ocytocine après la dilatation du col, lors d'insuffisance contractile vraie (68).

B) *Rôle physiologique.*

L'ocytocine a deux effets principaux, l'effet ocytocique et l'effet lactagogue, et des actions rénales, cardio-vasculaires et intestinales secondaires. Après avoir étudié ses modalités d'action, seule son activité au cours des différentes phases du cycle sexuel et de l'accouchement retiendra notre attention.

1° *Modalités de l'action ocytocique sur l'utérus.*

L'action fondamentale de l'hormone ocytocique se résume en deux faits : l'apparition ou le renforcement des contractions et l'accroissement du tonus intercalaire.

Le tonus varie en fonction des doses d'ocytocine utilisées. Aux doses faibles et progressives, il est légèrement augmenté, aux doses modérées, il est intercalaire, aux doses excessives, son augmentation est telle que les contractions individuelles disparaissent tandis que l'utérus entre en état de contracture (69).

L'hormone ocytocique a la propriété d'augmenter la motilité utérine ou de faire apparaître les contractions tout en régularisant leur rythme. Son activité est une fonction exponentielle de la dose d'ocytocine (104), chaque variation de la fréquence étant compensée par une variation en sens contraire de l'intensité (11). Elle a donc un pouvoir contractile étonnant, mais elle n'a pas d'effets dans la direction des vagues de contractions (27).

2° *Variations de la réponse.*

L'action motrice de l'ocytocine est absolument générale mais la réponse utérine peut varier suivant l'espèce animale ou le segment utérin considéré et, surtout, en fonction de l'équilibre hormonal du sujet.

Suivant l'espèce animale.

La fréquence et l'amplitude des contractions enregistrées varient suivant l'âge ou l'espèce animale (20), mais l'ocytocine ne semble pas posséder une stricte spécificité. L'ocytocine extraite du lobe postérieur de l'hypophyse de bœuf est active aussi bien sur l'utérus de cobaye ou de rate que sur l'utérus de chienne, de brebis (69) ou de femme.

Suivant le segment utérin.

Newton en 1934 (80) insiste le premier sur la différence de sensibilité qui existe in vitro au niveau des cornes et du cervix de l'utérus de chèvre. Ce fait a été confirmé chez la lapine et retrouvé par Fitzpatrick (38) chez la vache.

Chez la rate, le cobaye et la lapine, la région cervicale est moins sensible à l'ocytocine que les régions moyennes et tubaires (14). De plus, les fibres transversales seraient moins sensibles que les fibres longitudinales (69). En clinique (68), il est remarquable que si l'injection ménagée, par voie intra-veineuse, d'ocytocine entraîne l'établissement de contractions intenses et régulières, le col et le segment inférieur restent souples.

Suivant l'équilibre hormonal au niveau de l'utérus.

Le plus important facteur de réactivité de l'utérus vis-à-vis de l'ocytocine est lié à l'action des hormones ovariennes (8). Cette sensibilité spécifique de l'utérus est elle-même à la base des méthodes biologiques de dosage des principes actifs, extraits de la post-hypophyse.

— Imprégnation hormonale expérimentale.

Dès 1925, Penau et Simonnet pressentent l'influence des hormones sexuelles sur le seuil de réceptivité de l'utérus aux extraits post-hypophysaires. Knauss, en 1930, montre que

l'activité de l'utérus est associée à l'activité du corps jaune et ses vues sont amplement confirmées. De nombreux travaux démontrent, en effet, que l'action utérine de l'hormone ocytocique est potentialisée par un traitement aux œstrogènes et au contraire inhibée par un traitement aux extraits de corps jaune (8).

Chez les femelles vides, castrées ou non, telle la rate (6, 118), la lapine (20), la chienne (2), ou la vache (28), les œstrogènes non seulement restaurent la motilité utérine, mais encore rendent l'utérus plus sensible à l'action des extraits post-hypophysaires et de l'hormone ocytocique en particulier.

La progestérone au contraire, a un effet inhibiteur sur l'activité utérine. Des stimuli électriques ou mécaniques, appliqués sur l'utérus isolé de souris, provoquent des réactions totalement opposées, lorsque celui-ci est mis en présence de progestérone ou d'ocytocine (66). Csapo (21) constate la même action inhibitrice de la progestérone sur des lambeaux d'utérus de femme ou de fragments d'utérus de lapine.

— Utérus non gravide.

+ Une phase du cycle sexuel, l'œstrus, pendant lequel le rapprochement sexuel est possible et fécond, paraît spécialement favoriser l'action de l'ocytocine. L'accélération du transport du sperme constaté chez de nombreuses espèces, le phénomène de l'aspiration cervicale connu chez la jument, sont provoqués par une augmentation de la motricité du myomètre en œstrus (15). Cette activité semble bien due à l'action conjuguée de l'ocytocine et des œstrogènes. Hays et Van Demark (54) incriminent une décharge d'ocytocine, pour expliquer la motilité utérine durant le coït. Rowson (87), par des injections d'ocytocine, reproduit, chez la vache, des contractions utérines dans le sens cervix-extrémité des cornes. Döcke (27) constate les contractions sans aucun artifice, durant

l'œstrus et le début du post-œstrus de la vache et attribue une grande importance à l'imprégnation œstrogénique. Enfin, pendant le coït, une élévation du taux sanguin de l'hormone ocytocique est notée par Fitzpatrick (39).

Physiologiquement, pendant la période œstrale, l'utérus présente un grand pouvoir de réactivité, marqué par une certaine motilité spontanée. Par voie réflexe, la présence du mâle, la distension des organes génitaux lors du coït, provoquent une décharge d'ocytocine dans le sang qui est à l'origine des vagues de contractions entraînant les spermatozoïdes du col vers les oviductes.

+ Expérimentalement, la période œstrale est-elle plus favorable à l'action de l'ocytocine ou des extraits post-hypophysaires ?

Pour Bonney et Ferguson (13), l'utérus isolé de rate n'est pas plus sensible durant l'œstrus que durant le diœstrus. Fitzpatrick (40) constate, que chez la vache en œstrus, des doses de 0,5 u.i. d'ocytocine suffisent à modifier la motricité utérine ; il signale que chez les ruminants, la variation de la réponse de l'utérus suivant les différentes phases du cycle sexuel, n'est pas encore bien connue. Il y a tout lieu de croire, cependant, que la phase œstrogénique sensibilise l'utérus à l'hormone ocytocique tandis que les contractions utérines provoquées sont inhibées pendant la phase progestéronique.

— Utérus gravide.

La gestation, du point de vue endocrinien, est caractérisée par la disparition temporaire du cycle et l'établissement d'un équilibre hormonal œstro-progestéronique. L'imprégnation progestéronique d'origine ovarienne, dans les premiers temps de la gestation, puis d'origine placentaire, assure le calme utérin nécessaire à la continuité de la gestation. Comme la

courbe du préglandiol urinaire, elle subit une évolution progressive et soutenue, avec un clocher en fin de gestation et une chute brutale la veille ou l'avant-veille de l'accouchement (8, 36).

Les œstrogènes et particulièrement l'œstriol, subissent dans l'organisme la même évolution, mais ils présentent une élévation juste au moment de l'accouchement et un effondrement immédiatement après. Durant toute la gestation, le rapport œstro-progestéronique est en faveur de la progestérone, mais quand vient le moment de l'accouchement, ce rapport est inversé brutalement au profit des œstrogènes (8, 36, 86).

Connaissant l'importance de la sensibilisation œstrogénique, pour favoriser l'action de l'hormone ocytocique, il n'est pas étonnant que, du début de la gestation jusqu'aux approches du terme, l'ocytocine ait une action très faible sur l'utérus, mais que, durant la brève période du part, son activité se développe soudainement et fortement (69). Le passage de l'inactivité utérine, de la grossesse, à l'activité contractile intense du travail n'est pas pour autant aussi brusque, mais semble au contraire plus ou moins longtemps préparé à l'avance (68) :

Knauss, en 1927 (62), étudie quotidiennement, du début à la fin de gravidité de la lapine, les variations de la réponse de l'utérus sollicité par des extraits post-hypophysaires. Il montre que l'utérus réagit dès le dix-huitième jour de la gestation, mais qu'il ne devient vraiment sensible aux hormones post-hypophysaires que trois jours avant le terme.

Pour Pigeaud et Baré (in 79), pendant les 15 derniers jours de la grossesse, l'injection par voie intra-musculaire, de 2 u.i. d'extraits post-hypophysaires augmente fortement le tonus et la force des contractions utérines de la femme, mais elle n'accélère le rythme contractile que dans les cinq jours qui précèdent le début du travail.

La réponse utérine à l'ocytocine, pour d'autres auteurs, (19, 118), atteint chez la femme son maximum à partir de la trente-deuxième semaine et demeure stationnaire pendant les dernières semaines de la grossesse, de telle sorte que l'injection d'une unité internationale d'ocytocine suffit à provoquer un effet marqué.

L'ocytocine a un effet moteur sur l'utérus dans les quelques jours qui précèdent le part, mais l'effet purement ocytocique n'est évident que durant le travail. Administrée, en perfusion lente, chez la femelle à terme, elle provoque le travail et l'expulsion des fœtus (100). A partir de ces données, Theobald et ses collaborateurs (103), en 1948, Caldeyro Barcia et son école (17), ont codifié l'emploi de l'ocytocine chez la femme à terme. Ils induisent le travail des patientes par des perfusions lentes et dirigées d'une solution d'ocytocine à concentration physiologique.

Que ce soit par des méthodes sur utérus isolé ou par des méthodes in situ, que ce soit par expérience clinique, il apparaît que l'hormone ocytocique est pleinement agissante sur l'utérus traité par les œstrogènes, en état d'œstrus ou à terme.

3° Mécanisme de l'action de l'ocytocine sur l'utérus.

L'ocytocine agit au niveau de la membrane des fibres lisses du myomètre, en provoquant un abaissement de leur potentiel de repos, suivi d'une série de potentiels d'action (4). Elle facilite la conduction de cellule à cellule (44) et permet la progression des ondes d'excitation sur tout l'utérus. Elle serait en outre un régulateur de la contractilité utérine. A forte dose, elle dépolariserait la membrane et supprimerait les contractions rythmiques (11).

Selon Walker (118), expérimentant sur des rates ovariectomisées ou immatures, le potentiel de la membrane est bas (35 millivolts) et l'utérus ne présente pas d'activité. Sous

l'influence des œstrogènes, le potentiel de la membrane est plus élevé (58 millivolts), c'est pourquoi des décharges spontanées interviennent. Sur des utérus d'animaux traités à la fois par la progestérone et par les œstrogènes, le potentiel de la membrane s'accroît encore plus (64 millivolts), le potentiel devient irrégulier et variable. L'insensibilité à l'ocytocine de l'utérus traité à la progestérone pourrait être en rapport avec cette élévation du potentiel de repos (4).

C) *Elimination de l'ocytocine.*

La courte durée d'action de l'ocytocine permet de penser qu'elle est rapidement résorbée puis détruite (69). Chez la lapine, le temps de demi-élimination est d'environ trois minutes (4). Chez la femme l'activité utérine baisse de 50 pour 100 dans le quart d'heure qui suit l'arrêt de la perfusion.

1° *Métabolisme.*

Le foie et les reins seraient les principaux agents de cette destruction de l'ocytocine (4, 69). Une grande partie serait excrétée par les urines, le tissu rénal lui-même et le tissu hépatique en détruiraient une autre partie. Manunta (74) rapporte que la dose d'ocytocine nécessaire à l'excrétion du lait peut être inactivée par 100 grammes de tissu hépatique.

2° *Inactivation par l'ocytocinase.*

Parmi les différents facteurs qui jouent lors de l'élimination de l'ocytocine, la serum-ocytocinase retient l'attention. Elle existerait dans le sang et au niveau du placenta, et détruirait de façon élective la seule ocytocine (89). Cet enzyme serait une aminopeptidase (110) qui ouvrirait le cycle de la molécule d'ocytocine, entre la cystine et la tyrosine.

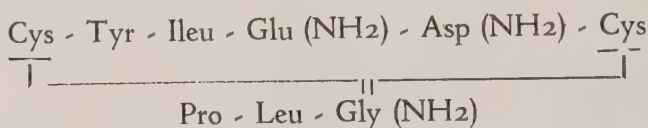
Au cours de la gravidité, on a pu mettre en évidence cette activité ocytocinasique du sérum des primates. L'ocytocinase apparaîtrait dès le seizième jour de la grossesse, puis aug-

menterait progressivement pour atteindre un maximum au cours du travail et diminuer à nouveau au cours de la période puerpérale (4). Elle préserverait ainsi l'utérus gestant de l'action de l'ocytocine présente dans le sang, mais sa présence et son activité durant la brève période du part sont encore sujettes à controverse.

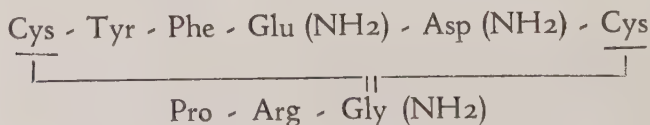
III. — L'hormone synthétique, ses analogues et homologues

A) L'ocytocine synthétique.

En 1950, Pierre et Du Vigneaud (84), par hydrolyse et chromatographie, déterminent les composants de la molécule active d'ocytocine. Elle renferme huit acides aminés, en quantités équimoléculaires dont trois sont amidifiés par NH_3 . Simultanément en 1953, Tuppy (108), Fromageot et Du Vigneaud (30), établissent la formule de constitution de l'ocytocine. Sa molécule est un octapeptide, constitué d'un tripeptide lié à un pentapeptide cyclique qui peut s'ouvrir par réduction du pont disulfure de la cystéine.

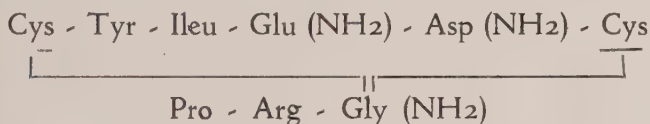


Du Vigneaud (31) établit peu après la structure de la vasopressine peu différente de celle de l'ocytocine. La phénylalanine remplace l'isoleucine et l'arginine remplace la lysine.



Un peu plus tard, il est montré que si l'ocytocine est présente chez tous les mammifères, il existe plusieurs vasopressines (4) :

L'arginine vasopressine sécrétée par la plupart des mammifères et la lysine vasopressine que l'on a retrouvée dans le lobe postérieur de l'hypophyse de porc. La lysine-vasopressine diffère de l'arginine-vasopressine par remplacement de l'arginine par la lysine dans la chaîne latérale. De plus, une arginine-vasotocine de structure intermédiaire entre l'ocytocine et l'arginine-vasopressine est découverte dans l'hypophyse des vertébrés non mammifères et particulièrement chez la grenouille.



Les différents tests, pratiqués chez les mammifères, montrent qu'elle aurait des propriétés ocytotiques et vasopressiniques intermédiaires (3).

De la formule de constitution à la synthèse industrielle de l'ocytocine, il n'y a qu'un pas que franchit Boissonas en 1956 (12). Cette ocytocine synthétique absolument pure, se révèle par des tests biologiques nombreux (5), avoir une activité identique à l'ocytocine extra-active purifiée.

B) Les dérivés synthétiques de l'ocytocine.

Partant du fait que l'action ocytotique semble liée à la structure générale de la molécule et que l'action vasopressinique dépend de la nature de certains acides aminés, Boissonas (12) et Rudinger (90) obtiennent les premiers analogues synthétiques par remplacement d'acides aminés dans la molé-

cule. Par la suite leur nombre est rapidement augmenté, mais tous n'ont pas des propriétés biologiques identiques. Par différents tests (63) il apparaît que certains ont une grande activité ocytocique, que d'autres ont une activité vasopressinique dominante, que d'autres enfin sont totalement inactifs.

Parmi les analogues synthétiques à activité ocytocique prédominante, quelques-uns retiennent l'attention. Mais c'est la Valyl-3-ocytocine ou analogue U qui est la plus remarquable. Son activité antidiurétique et vasopressive est presque nulle, alors que son activité ocytocique, d'ailleurs plus prononcée *in vivo* qu'*in vitro*, surpasse celle de l'hormone naturelle (3).

La recherche d'homologues supérieurs de l'ocytocine a moins progressée. Toutefois, un nonapeptide a récemment été synthétisé. Possédant les huit acides aminés de l'ocytocine plus une molécule de tyrosine, il a la propriété d'exercer une certaine inhibition vis à vis de l'ocytocine (3).

Considérant l'ensemble des propriétés pharmacologiques de tous les analogues et homologues de l'ocytocine et de la lysine-vasopressine, Berde conclut (4) : « Seule une modification relativement faible de la structure de l'hormone naturelle est compatible avec le maintien d'une activité biologique notable. Certaines relations entre la structure chimique et le spectre des effets pharmacologiques existent, mais toutes ces règles ne possèdent qu'une validité limitée ».

CHAPITRE II

LES OXYTOCIQUES MINEURS

Ce sont des substances à activités oxytocique ou utérotonique susceptibles d'être utilisées en obstétrique, mais ne présentant qu'un intérêt expérimental secondaire.

I. — La spartéine

C'est un alcaloïde liquide, extrait des feuilles et tiges du genêt à balai. Le sulfate officinal, seul utilisé est indiqué comme cardiotonique (16). C'est un ganglioplégique qui paralyse les cellules ganglionnaires du système parasymphathique et diminue l'action des parasymphathicomimétiques au niveau des effecteurs (68). Son activité oxytocique a été signalée par Tamba (102) en 1921. Redécouverte en 1936 par Kreitmair et Sieckmann (65), il est préconisé en clinique obstétricale en 1931 par Kleine (61).

A) *Activité oxytocique du sulfate de spartéine.*

1° *Modalité d'action :*

Le sulfate de spartéine augmente l'intensité et la durée des contractions utérines (76). Entre chaque contraction il y a un relâchement intercalaire net. A faible dose, il ne modifie pas le tonus de base, mais à forte concentration,

l'hypertonie est plus marquée et peut se traduire par une véritable paralysie (69). Son action semble plus douce, plus progressive, mais aussi plus prolongée que celle des extraits de post-hypophyse (68).

2° Action propre sur l'utérus.

Les méthodes *in vitro* et *in vivo* permettent de connaître l'action du sulfate de spartéine sur l'utérus.

Etude in vitro.

Chez la lapine, F. et J. Mercier (75) montrent que la spartéine base, à la concentration de 1 pour 200.000, a un effet stimulant net, marqué par une augmentation du rythme et de l'amplitude des contractions utérines. Pour Silverman (96), la spartéine utilisée chez le cobaye à la concentration de 1 microgramme par ml de solution, augmente l'amplitude et la durée des contractions tout en réduisant leur fréquence.

Les méthodes *in vitro* mettent en évidence le pouvoir contractile du sulfate de spartéine sur l'utérus. Il semble que la fréquence et l'amplitude des contractions enregistrées varient suivant l'espèce animale. Que penser de la variation de la réponse suivant l'état hormonal de l'organisme sur lequel est prélevé l'utérus ? Varangot (115) expérimentant sur des utérus de rate prélevés au cours des différentes phases du cycle ou après traitement aux œstrogènes, rapporte que l'action du sulfate de spartéine sur la contractilité de l'utérus reste constante.

Etude in vivo.

Les méthodes, permettent l'enregistrement des contractions utérines *in situ*, confirment le pouvoir contractile qu'exerce le sulfate de spartéine sur la fibre lisse utérine.

L'utérus de chatte *in situ*, réagit à des doses de 1 à 10 mg par kg, de sulfate de spartéine injecté par voie intra-veineuse. Kreitmair et Sieckmann (65) enregistrent des contractions qui se répètent pendant plusieurs heures sans qu'il y ait augmentation du tonus intercalaire.

Durant la grossesse, le muscle ne réagirait pas vis-à-vis d'injection intraveineuse de sulfate de spartéine (46). Par contre durant le travail, les contractions sont intensifiées, accélérées, mais aussi régularisées. Le tonus de base n'est pas modifié et, entre chaque contraction, l'utérus reste souple (68)

B) *Mécanisme d'action du sulfate de spartéine.*

Il a une action directe sur la fibre lisse. Il agirait en relâchant le col et en excitant le corps de l'utérus.

Le sulfate de spartéine est un ocytotique doux, efficace et très maniable. Son emploi est très intéressant aussi bien en clinique obstétricale vétérinaire qu'humaine.

II. — Les dérivés de l'ergot de seigle

A) *Généralités :*

Le mycélium ou sclérote de claviceps purpurea, renferme divers principes actifs, à savoir des amines et des alcaloïdes. Dans ce dernier groupe, sont rangés l'ergotoxine, l'ergotinine, l'ergotamine qui ont des effets sympatholytiques et antiadrénaliques, et l'ergométrinine, l'ergométrine, solubles dans l'eau, sans action sympatholytique ou antiadrénalique, et qui, *per os*, stimulent très rapidement l'utérus.

L'extrait mou et l'extrait fluide d'ergot de seigle du Codex étaient autrefois très utilisés. On leur reconnaît les propriétés suivantes :

— vaso-constriction entraînant une constriction durable des petits vaisseaux périphériques.

— excitation des fibres lisses, se manifestant par des contractions énergiques et presque continues des membranes musculuses de la matrice (16).

Des dérivés de l'ergot de seigle, la méthylergométrine et le tartrate d'ergotamine sont surtout utilisés durant la période puerpérale, chaque fois qu'il est nécessaire d'obtenir une contraction rapide, puissante et soutenue de l'utérus.

B) *La méthylergométrine.*

Elle est obtenue par méthylation de l'ergométrine. Synthétisé par les laboratoires Sandoz, le methergin (N D) est une solution de maléate de la (+) — butanol-amide-2 de l'acide d — lysergique. Elle possède une action utéro-tonique extrêmement énergique et n'a pas d'action sympatholytique.

1° Modalités d'action.

La méthylergométrine entraîne, non pas un renforcement des contractions utérines, mais une contraction permanente du myomètre, marquée de petites contractions irrégulières et rapides. Son action est précocce, brutale et permanente.

2° Variations de la réponse suivant l'état hormonal de l'utérus (91).

L'utérus non gravide est sensible à la méthylergométrine à des concentrations de 0,25 à 2,5 microgrammes par ml de solution.

Sur l'utérus gravide, l'emploi de doses de 0,25 à 1 microgrammes par ml de solution, provoque habituellement des réponses plus fortes que sur l'organe vide. Chez la femme, deux ou trois jours avant le puerperium, elle produit un rythme rapide de contractions, irrégulières, sur un tonus utérin élevé (97).

C) *Le tartrate d'ergotamine.*

Le gynergène Sandoz (ND) a un effet plus lent, mais plus durable, il a, en outre, une action vasoconstrictrice périphérique importante (69-76).

Les dérivés de l'ergot de seigle ont une forte action utéro-tonique, mais leur emploi doit-être réservé à la période puerpérale.

III. — **La quinine**

C'est un alcaloïde extrait de l'écorce de diverses rubiacées. Elle a une action sur les fibres musculaires lisses.

A doses modérées, elle provoque les contractions de l'utérus, mais aux doses fortes, elle entraîne un relâchement des fibres lisses (69).

La quinine présente un intérêt ocytocique tout à fait mineur, malgré sa propriété de préparer l'utérus à un accouchement plus rapide.

CHAPITRE III

LES SUBSTANCES A ACTIVITE EUTOCIQUE

Ces substances, telles les vitamines B₁ et E, l'acide adénosine triphosphorique ont plus pour effet de préparer le muscle utérin à l'acte d'accouchement qu'une véritable activité ocytotique.

I. — La vitamine B₁ ou thiamine ou aneurine.

En 1947, le Soviétique Schub (93) signale le renforcement des contractions utérines et la réduction de la durée du travail chez des femmes traitées à la vitamine B₁.

A) *Mise en évidence de l'effet ocytotique.*

Les méthodes in vitro et in vivo, les constatations cliniques n'ont pas encore permis de faire toute la lumière sur l'effet ocytotique de la thiamine.

In vitro, Hashimoto (51) constate que la vitamine B₁ développe et régularise les mouvements automatiques de l'utérus isolé de rate et le sensibilise à l'action des extraits post-hypophysaires.

In vivo, Guggisberg (47) par contre, utilisant un hystérotographe, ne retrouve pas ce pouvoir contractile de la thiamine injectée par voie sous-cutanée. Bertrand (7) ne

décèle d'effet ocytocique, ni *in vitro* sur l'utérus de rate, ni *in vivo* chez la lapine. Il indique, au contraire, qu'elle calme la motilité spontanée du myomètre.

Des constatations cliniques (29, 98) ne mettent pas plus clairement en évidence cette augmentation de l'intensité et de la fréquence des contractions ou l'élévation du tonus utérin, attribuées à la vitamine B₁. On peut penser, néanmoins, que son administration dans les dix ou quinze jours qui précèdent l'accouchement, diminue la période d'expulsion surtout chez les sujets carencés ou sub-carencés.

B) Mécanisme d'action.

Pour Lacomme (68), la thiamine aurait des effets anticholinestérasiques et préparerait la fibre lisse à l'action de l'acétylcholine mise en cause dans le mécanisme de l'accouchement.

Pour les uns, elle permettrait un rendement optimum de l'effet physiologique en prévenant la fatigue musculaire causée par l'accumulation de produits intermédiaires du métabolisme hydrocarboné. Pour les autres, enfin, elle agirait sur le système nerveux en améliorant la conduction des stimuli nerveux et en augmentant la sensibilité du muscle utérin aux hormones ocytociques (98).

II. — La vitamine E ou α -tocophérol.

Comme la thiamine, le tocophérol est une substance plus eutocique qu'ocytocique. Elle serait, en effet, indispensable à la synthèse ou à l'activation de l'actomyosine du muscle utérin d'où son importance dans la préparation de l'utérus à terme.

III. — L'A.T.P. ou acide adénosine triphosphorique.

Son intérêt réside dans le fait, comme l'ont montré des auteurs italiens, qu'elle fait remonter à la normale la teneur en glycogène de l'utérus fatigué (69).

CHAPITRE IV

PRODUITS BIOLOGIQUES DONT L'ACTION OCYTOCIQUE NE DOIT PAS ETRE MECONNUE

Nous avons étudié précédemment l'importance du pouvoir que possède l'hormone ocytocique sur les fibres lisses utérines, imprégnées par les œstrogènes. Mais il apparaît, pour de nombreux auteurs, que cette hormone agissant dans les conditions de rupture d'équilibre du rapport progestérone/œstrogènes n'est pas suffisante pour permettre à la matrice d'entrer en travail. C'est pourquoi, l'activité ocytocique, de substances ou liquides produits physiologiquement par l'organisme, a été étudiée.

I. — Substances autonomes à activité ocytocique secondaire

A) *L'acétylcholine.*

Elle est le médiateur chimique du système nerveux autonome parasympathique. Elle a un effet moteur sur les fibres musculaires lisses, mais son action peut être inhibée par la cholinestérase (15).

— 1° Modalités d'action.

Comme l'ocytocine, elle stimule la contractilité du myomètre. Elle semble provoquer les contractions du corps de l'utérus et avoir un effet tonique sur le col (26-68).

2° Action propre sur l'utérus.

En dehors de la gestation.

Döcke (27) remarque que chez la vache, durant l'accouchement, les contractions provoquées de l'utérus sont diminuées par des injections d'adrénaline ou d'atropine, tandis qu'elles augmentent après des injections de physostigmine. Il remarque, d'autre part, que chez les vaches castrées, mais traitées aux œstrogènes, l'injection simultanée d'ocytocine et d'acétylcholine provoque les contractions utérines typiques de la vache en chaleurs.

Pendant la gestation.

Durant la grossesse de la femme, le placenta serait riche en acétylcholine, mais son action serait inhibée par la cholinestérase. Au moment du travail, le pouvoir cholinestérase diminue de telle sorte que le muscle utérin préparé pourrait subir l'action de l'acétylcholine (68).

Cette hypothèse, selon laquelle l'acétylcholine serait déterminante pour l'acte d'accouchement, est renforcée par le fait que le traitement par les œstrogènes élève rapidement le taux de choline de l'utérus (68).

L'activité de l'acétylcholine dans le mécanisme de l'accouchement ou de la remontée des spermatozoïdes lors du coït, n'est pas encore bien connue, mais son intérêt physiologique semble important.

B) *L'adrénaline.*

Elle est l'agent chimique du système nerveux autonome ortho-sympathique. Ses effets sont opposés à ceux de l'acétylcholine et en particulier elle exerce une action inhibitrice sur les fibres lisses. Il est intéressant cependant de savoir que, dans certaines conditions, elle augmente le tonus des fibres lisses utérines de quelques espèces (15).

Chez la lapine (20), à des doses de 1 à 5 microgrammes, elle provoque des contractions utérines biphasiques, suivies d'une période d'inhibition de la motilité spontanée. Chez la chatte gravide, elle produit une stimulation utérine. Mais pour mettre en évidence son action, chez la chatte vide, il est nécessaire de lui administrer, au préalable, des ions calciques (46).

West (120) utilisant l'utérus isolé de rate, montre l'effet stimulant de l'adrénaline à des concentrations de l'ordre de 10^{-9} . Il signale que le bain est une solution de tyrode contenant seulement 0,006 % de CaCl_2 . Chez la brebis gestante, l'adrénaline a un effet moteur jusqu'au quatrième mois, mais les contractions provoquées sont d'autant plus brèves que la gestation se poursuit. A terme, l'adrénaline manifesterait alors son effet inhibiteur (1).

Chez la vache, dont l'utérus comme celui de la jument a une innervation à dominance cholinergique (15), l'adrénaline n'a pas d'activité excito-motrice sur l'utérus. Or, pendant l'œstrus et le début du post-œstrus, Döcke (28) remarque que l'adrénaline renverse le sens des vagues de contractions qui se propagent à ce moment dans le sens col-oviducte, laissant entendre que l'acétylcholine est responsable de ce mouvement.

Par ces constatations sur l'acétylcholine et l'adrénaline, on peut considérer comme possible le rôle régulateur du système nerveux autonome lors des contractions physiologiques de l'utérus.

C) *La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine.*

C'est une substance très répandue dans l'organisme. Elle est produite par les plaquettes sanguines, la muqueuse gastro-intestinale et le cerveau. Elle a une action contracturante sur l'utérus isolé et particulièrement sur l'utérus de rate.

Pour Van Den Driessche (113), le taux de sérotonine augmenterait au cours de la grossesse, deviendrait maximum dans les derniers jours et diminuerait après l'accouchement. Il émet alors l'hypothèse de son rôle dans le déroulement du travail. Cette hypothèse est réfutée par Israel et ses collaborateurs (58) qui ne retrouvent cette substance ni dans le myomètre, ni dans les urines sous forme de 5-hydroxyindolacétique. Pigeaud et Neuman (86) dosent chaque jour le 5-hydroxy-indole-acétique, présent dans les urines de femme, en fin de gestation. Ils constatent deux clochers, dans l'élimination du dérivé urinaire de la sérotonine, l'un neuf jours, l'autre deux jours avant l'accouchement. Or les contractions utérines, caractéristiques du travail, survenant après le deuxième clocher, ils pensent que la sérotonine pourrait être l'un des facteurs du mécanisme de l'accouchement.

D) *L'histamine.*

L'action contracturante de l'histamine sur les fibres lisses est connue depuis longtemps. Elle augmente le tonus et l'amplitude des contractions de l'utérus gravide ou non de la plupart des espèces (69).

Son intérêt pharmacologique est réduit, en ce qui nous concerne, mais il importe de la différencier des autres produits à activité ocytocique, lors des différents tests.

II. — Liquides biologiques, vecteurs de substances ocytotiques

A) *Le liquide céphalo-rachidien (L.C.R.).*

1° Mise en évidence du pouvoir ocytotique.

Les études effectuées sur l'utérus isolé de cobaye ou de rate, montrent que le L.C.R. prélevé au niveau du quatrième ventricule et dilué dans une solution de Ringer, a une acti-

vité excito-motrice superposable à celle provoquée par l'extrait post-hypophysaire (26). Si l'animal a subi l'ablation de l'hypophyse ou la section de la tige pituitaire, le L.C.R. prélevé n'a pas d'action sur l'utérus isolé.

Le L.C.R. lombaire de la femme normale, de l'homme ou du chien, n'a pas d'activité, alors que celui des femmes saines à terme et non traitées par les ocytociques, injecté par voie intra-musculaire, à des femmes présentant de l'inertie utérine, facilite le travail (117). L'hypophyse, pour Vlyssidès (117), ne serait donc pas indispensable au bon déroulement de l'accouchement, puisque les humeurs de l'organisme maternel sont enrichies en substances contractiles.

Par ces expériences, n'y a-t-il pas lieu de penser que la substance contractile du L.C.R. est un témoin de la sécrétion hypothalamique ?

2° Nature de la ou des substances contractiles.

Ce ne serait ni l'acétylcholine, ni l'histamine, ni l'ocytocine, ni la sérotonine. La substance en cause serait le tocophérol, dont le taux sanguin est augmenté au cours de l'accouchement (117).

B) *Le liquide amniotique.*

1° Mise en évidence du pouvoir ocytotique.

Hanon et ses collaborateurs (50), après l'avoir contesté, ont décelé dans le liquide amniotique et dans le placenta une substance faisant contracter la corne utérine de rate ou de cobaye.

Louyot, Lamarche et Royer (71, 72) montrent que le liquide amniotique fraîchement prélevé chez la vache présente une activité ocytotique importante sur l'utérus isolé de cobaye. Cette activité excito-motrice, propre à la fibre utérine, serait indépendante de l'âge de la gestation.

2° Nature du ou des principes contractiles.

Ce principe, baptisé eutocine par Hanon et ses collaborateurs, serait un lipide, les cellules glandulaires de l'endomètre étant effectivement chargées en lipides (50). Ce n'est ni l'histamine, ni l'acétylcholine, ni l'ocytocine (71). Cette eutocine ne serait autre que le tocophérol ou vitamine E (117).

C) *Le liquide spermatique.*

1° Mise en évidence de l'activité ocytotique.

L'accroissement de la motilité utérine observée durant le coït ne serait pas uniquement dû à la libération de l'hormone ocytotique dans l'organisme.

Leidl (70) utilise des lambeaux de muscle utérin de vache ou de truie, fraîchement prélevés et maintenus en survie dans une solution de Tyrode à 37°C. Il montre que le liquide séminal de taureau, à la concentration de 4 pour 100, provoque assez souvent, mais de façon variable, un renforcement des contractions utérines. Le liquide séminal de bœuf castré ne donne, au contraire, aucune réponse. En outre, le liquide séminal du mâle a une activité plus importante sur l'utérus isolé, lorsque celui-ci a été prélevé sur une femelle en chaleurs.

Après extraction du liquide séminal, selon la technique de Bisset et Walker (10), Hawker et ses collaborateurs (53) font apparaître des contractions de l'utérus isolé de rate vierge ou de l'intestin isolé de lapin, lorsque ces organes sont mis en présence de l'extrait du liquide séminal d'homme ou de bélier. Une substance contenue dans le sperme contribuerait donc à la migration des spermatozoïdes dans les voies génitales femelles.

2° Nature du ou des principes.

Hawker et ses collaborateurs (53), par des méthodes discriminatoires très méticuleuses, trouvent de petites différences dans la nature du principe mis en cause, chez l'homme et le

bélier. Ce principe ne peut être identifié à l'ocytocine ou ses polypeptides analogues, ni à l'acétylcholine, ni à l'histamine, ni à l'adrénaline, ni à la quinine ou ses dérivés. Il leur semble douteux que la substance active puisse être un polypeptide, mais ils la rapportent du prostaglandin isolé dans le liquide séminal du bélier, du bouc ou de l'homme.

Les expériences de pharmacodynamie sur les substances ocytociques ont un double sens. Elles permettent l'emploi de substances judicieusement choisies pour aider le travail des patientes, de démêler l'écheveau des facteurs qui provoquent, physiologiquement, la contraction utérine.

*

**

TROISIÈME PARTIE

Observations personnelles

Après avoir pris connaissance des différentes méthodes qui permettent l'étude des ocytociques, nous avons essayé de mettre en évidence l'action sur l'utérus de quelques-uns d'entre eux.

Nous avons expérimenté tout d'abord, sur l'utérus isolé de rate, l'extrait total de post-hypophyse, l'hormone ocytotique synthétique et le sulfate de spartéine. Nous avons ensuite examiné leur activité sur l'utérus *in situ*, chez la lapine non gestante et à terme.

CHAPITRE PREMIER

ETUDE « IN VITRO », SUR ORGANE ISOLE

I. — Choix d'une méthode

Sur les conseils de M. le Professeur Bertrand et pour des raisons de simplicité et de faible prix de revient, nous avons choisi la technique d'Holton (56) pour effectuer les essais sur organe isolé.

A) *Choix de l'utérus.*

Nous utilisons des rates blanches, pesant de 170 à 190 grammes, vierges et non castrées qui, la veille de l'expérimentation, reçoivent une injection d'hexahydrobenzoate d'œstradiol à la posologie de 10 microgrammes.

Après anesthésie à l'éther et laparotomie, les cornes utérines sont prélevées sur une longueur environ de 2 cm. Le prélèvement est aussi exsangue que possible; nous avons, en effet, remarqué qu'un utérus sanguinolent, mis dans la cuve à immersion, a tendance à se contracter spontanément et que de nombreux lavages sont nécessaires pour le mettre à l'état de repos.

B) *Le bain.*

a) Composition chimique du milieu.

Il est préparé extemporanément avec des produits purs anhydres. La composition du milieu est celle indiquée par Emmens (33) : chlorure de sodium : 8,5 g ; chlorure de potassium : 0,42 g ; chlorure de calcium : 0,06 g ; bicarbonate de sodium : 0,20 g ; glucose : 1,25 g ; eau distillée : 1.000 ml. Le pH de la solution est voisin de 7.

b) Température.

Un réchauffeur électrique, muni d'un thermo-régulateur (Rotax M.D.), réchauffe l'eau d'une cuve de 8 litres servant de volant thermique. Dans cette cuve sont plongés deux serpents, par l'intermédiaire desquels le liquide de survie est amené à la température de $32^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ et mis en circulation vers les deux cuves à immersion, plongées elles-mêmes dans l'eau de la cuve.

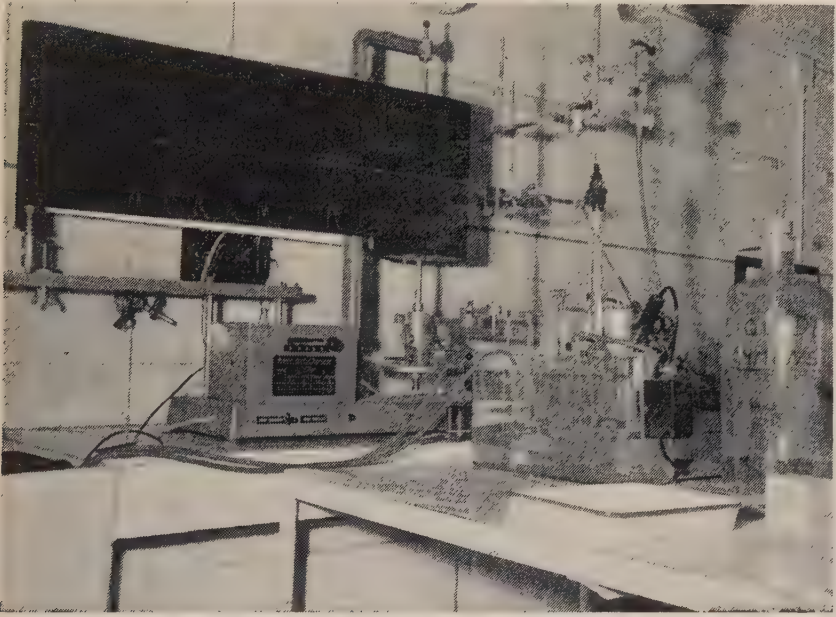
c) Volume des cuves à immersion.

Nous avons tout d'abord utilisé des cuves à organe isolé, d'une contenance de 50 ml, puis de 10 ml, pour fixer enfin notre choix sur celles de 20 ml pour des raisons de rapidité de lavage et de commodité de dilutions.

C) *L'enregistrement.*

Le choix de l'utérus, la composition du bain, la température sont les facteurs essentiels de la variation de la réponse utérine. Après de multiples tâtonnements, nous avons obtenu une préparation sensible, ne représentant pas de contractions spontanées gênantes pour l'examen des enregistrements.

Examinons la technique de l'enregistrement. Le montage en est représenté par la photographie ci-dessous.



L'utérus est fixé, d'une part, au fond de la cuve à immersion par l'intermédiaire d'un fin tube en verre, recourbé en crochet à sa partie inférieure. Ce tube est lui-même relié à un appareil oxygénateur qui produit un mélange de gaz, comprenant 95 % d'O₂ et 5 % de CO₂, s'échappant par un petit orifice percé à la base du petit crochet fixateur. A son sommet, le fragment d'utérus est relié, d'autre part, au stylet enregistreur, par un fil de soie très fin.

- Le stylet enregistreur est un levier frontal qui reproduit, en le multipliant par quatre, les déplacements du sommet du fragment utérin qui se contracte. Le levier reçoit une charge sensiblement égale à 1 gramme, qui maintient en tension l'organe isolé.

- L'appareil enregistreur est constitué d'un tambour et d'un moteur qui permet de faire déplacer le papier fumé dans un temps déterminé. La vitesse de déplacement du papier fumé est égale à 11 millimètres par minute.
- Par un système de deux leviers frontaux, placés sur une même verticale, nous pouvons enregistrer simultanément les contractions de deux fragments d'utérus isolés prélevés sur les mêmes rates ou sur des rates différentes.

D) Protocole d'expérimentation.

Le produit ocytotique est, au préalable, dilué avec précision. Pour l'extrait total de post-hypophyse (post-hypophyse Choay ND) ou l'hormone ocytotique synthétique (Syntocinon Sandoz ND), les essais portent sur les dilutions primaires suivantes, pour un volume de solution égal à 0,5 ml :

$\frac{1}{1.000}$	ui	$\frac{1}{500}$	ui	$\frac{1}{100}$	ui	$\frac{1}{50}$	ui	$\frac{1}{10}$	ui	$\frac{1}{5}$	ui
(ce sont ces dilutions qui sont inscrites sur les photos).											

Les dilutions de sulfate de sparteine sont, pour un volume de solution égal à 0,5 ml :

$\frac{1}{100}$	cg	$\frac{1}{50}$	cg	$\frac{1}{10}$	cg	$\frac{1}{5}$	cg	1 cg
-----------------	----	----------------	----	----------------	----	---------------	----	------

Ainsi dilués, les produits ocytotiques sont injectés sous volume constant (0,5 ml), près de la corne utérine et non à la surface du liquide de survie, contenu dans la cuve, pour éviter les facteurs de diffusion des liquides à tester, dont l'activité peut être retardée ou diminuée. Pour ce faire, nous utilisons une seringue à insuline soigneusement calibrée, munie d'une aiguille longue de 10 cm et recourbée à sa base.

Les concentrations finales du produit ocytotique dans la cuve à immersion de 20 ml sont les suivantes :

		POST-HYPOPHYSE choay (POP) ou SYNTOCINON Sandoz (Sy) en unités internationales (ui)						SULFATE DE SPARTEINE en cg				
pour 0,5 ml	pour 1 ml dans la cuve de 20 ml	1/1000	0,1 mui	1/100	1/50	1/10	1/5	1/100	1/50	1/10	1/5	1
		1/20000	1/500	1/2000	1/1000	1/200	1/100	1/2000	1/1000	1/200	1/100	1/20
		0,05 mui	1/10000	0,5 mui	1 mui	5 mui	10 mui	0,005 mg	0,01 mg	0,05 mg	0,1 mg	0,5 mg

Les contractions de l'utérus sont enregistrées deux fois pour chaque dilution. Le produit ocytocique reste en présence de la corne utérine pendant 45 secondes. Nous nous sommes aperçu que, pour les faibles concentrations de la solution d'hormone ocytocique, ce temps était insuffisant et nous avons fixé le temps d'action à une minute. Mais ce temps est encore insuffisant pour les essais du sulfate de spartéine, dont le début de la concentration débute 1 minute 15 secondes, 1 minute 30 secondes après l'injection du produit. C'est pourquoi, dans tous les cas, il semble préférable d'attendre que la contraction utérine ait atteint son maximum pour laver.

Le lavage est un temps important de l'expérimentation. S'il est effectué trop tôt, le temps nécessaire pour que le produit imprègne et excite le fragment utérin n'est pas suffisant. S'il est effectué trop tard, il y a une surexcitation qui se manifeste par l'apparition d'une contraction supplémentaire venant se greffer sur la contraction primaire, sans qu'il y ait augmentation de l'amplitude. Le lavage est composé d'une vidange de la cuve, suivi d'un remplissage, d'une nouvelle vidange et d'un remplissage terminal. La durée de ces manœuvres doit être inférieure à 30 secondes. Il n'a aucune action sur un utérus au repos ; il se produit, par contre, une petite contraction de l'utérus présentant des contractions spontanées.

Chaque réponse est enregistrée toutes les trois, quatre ou cinq minutes. Lorsque les essais portent simultanément sur deux cornes utérines, les deux enregistrements ont un décalage de 30 secondes.

II. — Les ocytociques majeurs.

Nous avons étudié l'action sur l'utérus de la post-hypophyse (Choay ND, abréviation POP) et du syntocinon (Sandoz ND, abréviation Sy). Le milieu, les conditions d'expérimentation

n'étant pas modifiés, nous avons examiné tout d'abord la réponse de l'utérus suivant l'imprégnation hormonale du sujet.

a) *Variations de la réponse suivant l'état hormonal.*

La motilité spontanée de l'utérus, qui ne permet pas une bonne interprétation de l'enregistrement, et surtout la sensibilité de l'utérus à l'hormone ocytotique, nous ont fait considérer les variations de la réponse utérine suivant l'imprégnation hormonale du sujet.

Pour ce faire, nous sélectionnons deux lots de six rates blanches, vierges, pesant de 150 à 190 grammes. Par frottis vaginaux, effectués tous les jours à la même heure pendant une semaine, nous déterminons l'évolution cyclique de chacune des rates, bien que, pour Fitzpatrick (41), la sélection des rates par ce procédé ne soit pas applicable.

Résultats.

a) Utérus de rate ayant reçu la veille de l'expérimentation une injection de 5 microgrammes d'hexahydrobenzoate d'œstradiol : l'utérus calme répond nettement à chaque sollicitation de l'extrait post-hypophysaire (POP).

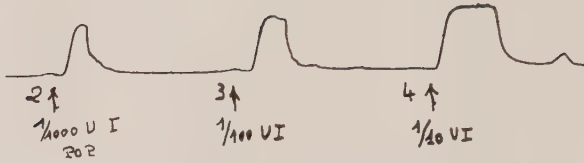
b) Utérus de rate, prélevé au diœstrus.

L'utérus présente une forte motilité spontanée, les contractions provoquées par l'extrait post-hypophysaire renforcent nettement les contractions primaires.

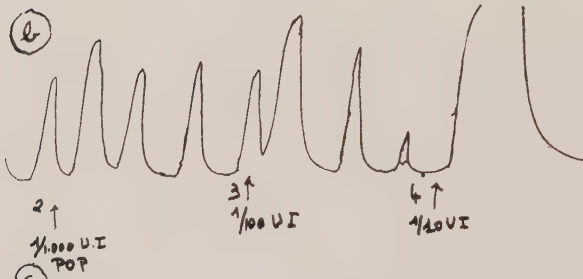
c) Utérus de rate castrée : l'utérus présente de petites contractions désordonnées rapides ; l'extrait post-hypophysaire a peu d'effet sur cet utérus.

Essai n° 1 :

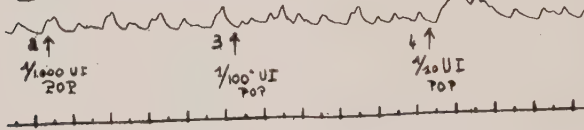
(a)



(b)

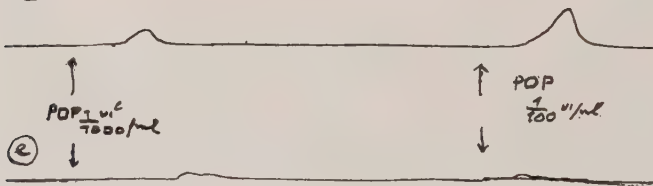


(c)

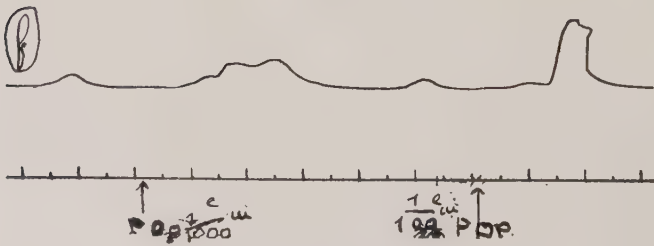


Essai n° 2 :

(d)



(e)



d) Utérus de rate ayant reçu la veille de l'expérimentation une injection de 8 microgrammes d'hexahydrobenzoate d'œstradiol. L'utérus est calme, les contractions sont évidentes, même à de faibles concentrations de l'extrait post-hypophysaire.

e) Utérus de rate pesant 105 grammes.

L'utérus est calme, mais ne répond pas à la sollicitation de l'extrait post-hypophysaire.

f) Utérus de rate en proœstrus.

L'utérus n'est pas au repos, mais les contractions provoquées apparaissent amples.

Essai n° 3 :

Utérus de rate en diœstrus.

La motilité spontanée est toujours très marquée, les contractions provoquées sont peu amples.

2° Discussion.

L'utérus de rate trop jeune ou de rate castrée est peu intéressant pour l'expérimentation, car il apparaît peu sensible à l'extrait de post-hypophyse. L'utérus de rate, prélevé en diœstrus, présente des contractions spontanées, et sa sensibilité semble peu marquée. L'utérus de rate prélevé en proœstrus est très sensible, mais son tonus de base varie quelque peu. Enfin, l'utérus de rate sensibilisée aux œstrogènes est sensible et présente une faible activité spontanée.

Les résultats ne sont malheureusement pas confirmés par plusieurs expérimentations comparatives ; néanmoins les différents essais effectués chez la rate, nous ont montré que l'utérus prélevé durant la phase œstrogénique est le plus sen-

sible à l'hormone ocytocique. L'utérus de rate traitée aux œstrogènes, apparaissant aussi sensible, ne manifestant aucune motilité spontanée et évitant la pratique des frottis vaginaux, est choisie pour notre expérimentation.

b) *Activité contractile d'un extrait post-hypophysaire.*

La post-hypophyse Choay (ND) choisie contient, pour une unité internationale d'ocytocine (titrage biologique), 0,7 unité internationale de vasopressine.

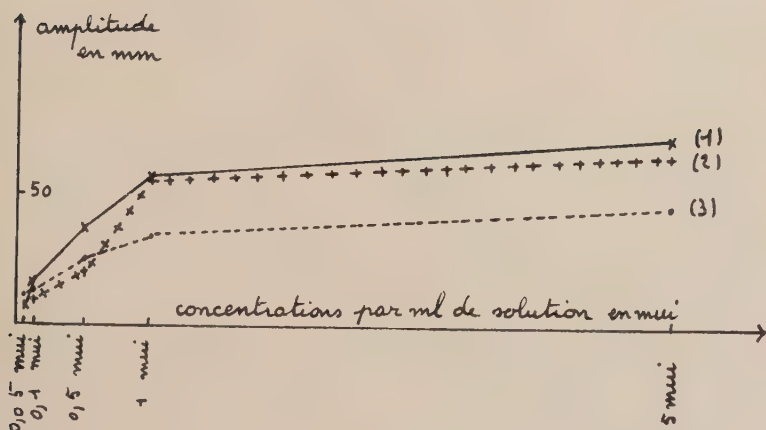
L'action de l'hormone ocytocique, on le sait, se résume en l'apparition ou le renforcement des contractions. *In vitro*, ces contractions sont provoquées par de très faibles concentrations d'hormone ocytocique. Aux concentrations de l'ordre de 0,05 milliunités internationales, voire 0,02 milliunités internationales, nous avons enregistré des contractions de faible amplitude.

L'activité contractile de l'hormone ocytocique étant dépistée, on peut approfondir sa connaissance. La contraction tonique isolée, enregistrée plusieurs fois pour des dilutions égales, permet de juger de l'amplitude. L'enregistrement des contractions pendant un temps donné permet de rendre compte de leur fréquence.

1° *Amplitude des contractions provoquées par la post-hypophyse.*

Pour chaque dilution on enregistre successivement deux ou trois contractions. Pour une même dilution, il nous a été difficile d'obtenir des contractions identiques, mais les différences étant inférieures à 20 %, nous nous sommes permis de compter sur une amplitude moyenne.

Le graphique ci-après représente les enregistrements les plus caractéristiques. Il montre que l'activité contractile de l'utérus est une fonction exponentielle de la dose de post-hypophyse.



Les contractions utérines les moins amples sont perçues à des concentrations de 0,05 milliunités (mui) par ml de solution, les plus amples étant obtenues à des concentrations de 5 milliunités par ml.

Les différences d'amplitude enregistrées entre (1) et (3) sont dues à une différence de longueur des fragments utérins. Les essais (1) et (3) ont été effectués simultanément sur des fragments utérins prélevés sur la même rate. La différence de longueur entre les utérus (1) et (3) était d'un demi-centimètre environ après montage. Les dilutions employées étaient les mêmes pour chacun des deux utérus.

2° Fréquence des contractions.

C'est le second paramètre de la contractilité utérine. Sa recherche nous a permis de considérer le pouvoir de contraction du muscle utérin isolé, sollicité par la post-hypophyse.

L'expérimentation ne concerne plus une contraction isolée mais une suite de contractions enregistrées dans un intervalle de temps de 10 minutes, temps pendant lequel la post-hypophyse (ND) est laissée dans la cuve à immersion. Elle est effectuée sur un fragment utérin de 2 cm, prélevé sur une rate blanche vierge, pesant 188 g, et traitée aux œstrogènes.

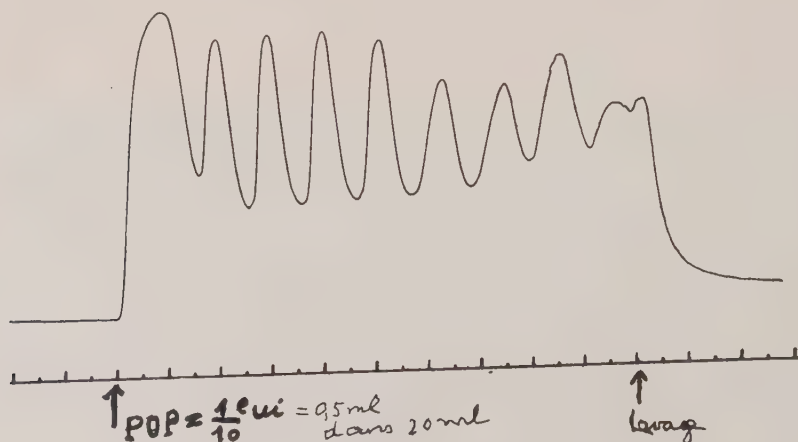
Résultats.

Essai n° 4 : La concentration en post-hypophyse dans la cuve à immersion est égale à 1 mui/ml. Après un temps de latence d'environ 20 secondes, une première contraction se manifeste rapidement et avec amplitude. Après un retour de l'utérus à son tonus de base, de petites contractions peu amples et irrégulières apparaissent.

Essai n° 5 : La concentration en post-hypophyse dans la cuve à immersion est égale à 5 mui/ml. La première contraction est ample et rapide, le retour de l'utérus à son tonus de base n'est pas total. Elle est suivie de contractions irrégulières dont l'amplitude, de même que le tonus intercalaire, augmentent.

Essai n° 6 : La concentration en post-hypophyse dans la cuve à immersion est égale à 10 mui/ml. A cette concentration, l'utérus se contracte à intervalles réguliers, la fréquence est de 9 contractions pour un temps de 10 minutes. L'amplitude de ces contractions décroît sensiblement de la première à la dernière, tandis que le tonus intercalaire, assez élevé au début, décroît pour croître enfin.

Essai n° 7 : La concentration en post-hypophyse dans la cuve à immersion est égale à 5 mui/ml.



La fréquence est de 9 contractions en 10 minutes. Les contractions sont amples, mais moins régulières que dans l'essai n° 6. Le tonus intercalaire est aussi plus élevé.

Discussion.

La post-hypophyse, aux concentrations de l'ordre de 5 à 10 milliunités internationales par ml de solution, injectée dans la cuve à immersion, crée une série de contractions amples et rythmiques, de fréquence voisine d'une contraction par minute. Aux concentrations inférieures, elle ne semble pas capable de provoquer des contractions rythmiques. Aux concentrations supérieures, elle aurait le pouvoir de faire entrer l'utérus en contracture.

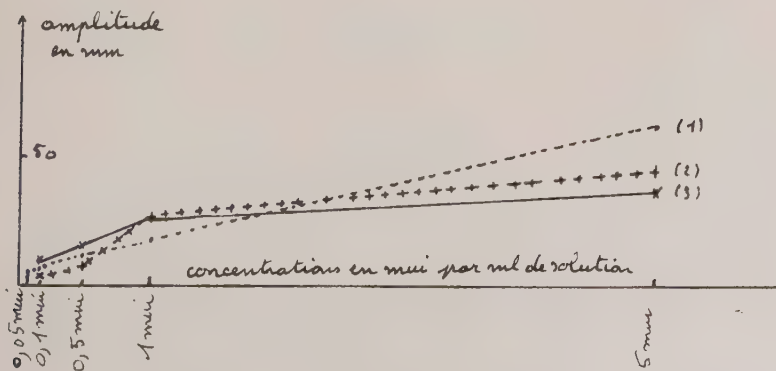
Nous n'avons pas noté d'augmentation de fréquence aux dépens de l'amplitude ou réciproquement.

c) Activité contractile du Syntocinon (ND).

Comme l'extrait post-hypophysaire, l'hormone ocytocique synthétique provoque ou renforce les contractions utérines. Son pouvoir contractile sur organe isolé est-il semblable ?

1° Amplitude des contractions provoquées par le Syntocinon.

Comme pour la post-hypophyse, son activité contractile est une fonction exponentielle de la dose injectée dans la cuve à immersion.

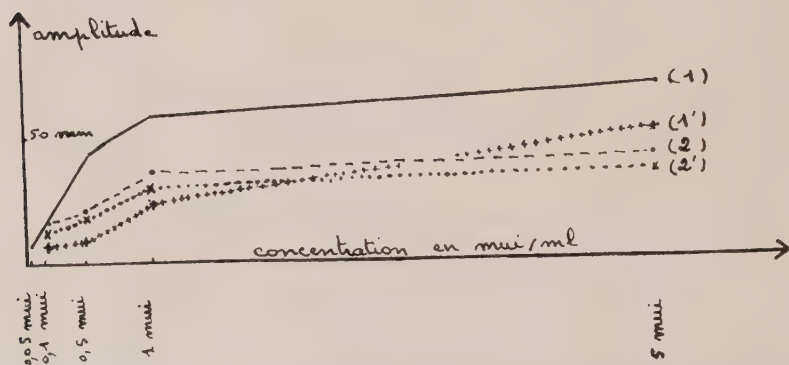


Les contractions ne sont visibles qu'aux concentrations de l'ordre de 0,1 mui par ml de solution, elles sont maxima aux concentrations de l'ordre de 10 milliunités par ml ; les variations d'amplitude à ces concentrations sont dues aux variations de longueur du fragment utérin prélevé.

Nous avons comparé l'activité contractile du syntocinon et celle de la post-hypophyse.

Deux fragments utérins, de différente longueur, sont prélevés sur une même rate blanche, pesant 188 g et traitée aux œstrogènes 18 heures avant l'expérimentation. Un premier essai consiste à tester simultanément l'activité de la post-hypophyse sur le premier fragment plus long et celle du syntocinon sur le second plus court. Un deuxième essai rend compte de l'activité comparée du syntocinon sur la corne la plus longue et de la post-hypophyse sur la corne la plus courte.

Le graphique ci-dessous représente la variation de l'amplitude des contractions utérines par rapport aux variations de la concentration soit de la post-hypophyse, soit de syntocinon.



Fragment utérin le plus long	Fragment utérin le plus court
(1) post-hypophyse	(2) post-hypophyse
(1') Syntocinon	(2') Syntocinon

Dans nos conditions expérimentales il apparaît que le Syntocinon, à unité ocytotique égale, a un pouvoir contractile inférieur à celui de la post-hypophyse. Nous avons remarqué ce fait à l'occasion de deux autres essais. Considérant que le titrage biologique de ces extraits post-hypophysaires est exact, nous attribuons cette différence d'activité à la vasopressine contenue dans la post-hypophyse.

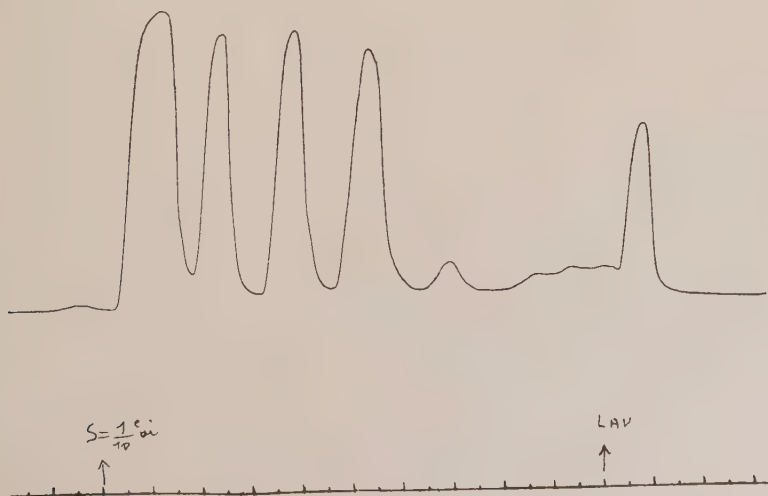
2° Fréquence des contractions.

L'expérimentation est effectuée sur un fragment utérin de 2 cm de longueur, prélevé sur une rate blanche de 188 g ayant reçu une injection de 10 microgrammes d'hexahydrobenzoate d'œstradiol, la veille de l'expérimentation.

Résultats.

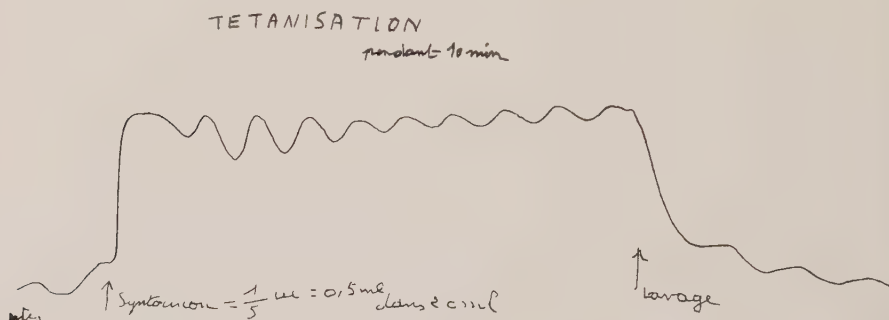
Essai n° 8 : La concentration en Syntocinon dans la cuve à immersion est égale à 1 milliunité internationale (mui) par ml. On observe la motilité de l'utérus pendant 6 minutes. Après une première contraction d'amplitude moyenne, l'utérus retrouve son tonus basal. Le tracé est ensuite marqué par deux petites contractions.

Essai n° 9 : La concentration en Syntocinon (Sy) dans la cuve à immersion est égale à 5 milliunités internationales par ml de solution.



A cette concentration, l'utérus se contracte avec amplitude, et à intervalles presque réguliers, de fréquence égale à 4 contractions pour 6 minutes. La série des quatre contractions est suivie d'une période de repos. Remarquons que le tonus intercalaire est presque égal au tonus de base.

Essai n° 10 : La concentration en Syntocinon dans la cuve à immersion, est égale à 10 mui par ml.



Nous n'avons obtenu cet état de contracture qu'une seule fois.

Discussion.

Le Syntocinon, aux concentrations de l'ordre de 5 milli-unités internationales par ml de solution, injecté dans la cuve à immersion, crée une série de contractions d'amplitude sub-maximale, intervenant à intervalles réguliers comme la post-hypophyse, il provoque des contractions rythmiques mais son action apparaît moins durable. Par comparaison des enregistrements, le tonus intercalaire est plus voisin du tonus de base, lorsque les contractions sont provoquées par le syntocinon. Il aurait donc une action plus douce que la post-hypophyse. Cependant il est capable d'amener l'utérus à l'état de contracture, aux concentrations de l'ordre de 10 mui par ml

de solution. Aux concentrations inférieures à 5 mui par ml, il a une action fugace. Sur l'utérus isolé de rate traitée aux œstrogènes, la post-hypophyse (ND) et le Syntocinon (ND) ne semblent provoquer des contractions amples et rythmiques, de tonus intercalaire faible, qu'à des doses précises.

d) Activité inhibitrice de la spasmalgine (ND), sur des contractions provoquées par la post-hypophyse ou le Syntocinon.

Au cours des essais précédents, nous avons essayé de provoquer l'état de contracture de l'utérus. Le plus souvent nous n'avons enregistré que des séries de contractions. Nous avons pensé qu'il était cependant possible d'inhiber ces contractions rythmiques par certains corps. La spasmalgine (ND) nous a donné l'occasion de mettre au point un protocole d'expérimentation permettant de découvrir l'activité inhibitrice de certains produits.

La spasmalgine « Roche » (ND) est présentée sous ampoule injectable de 1 ml ; c'est une solution de papavérine (2 cg), pantopon (1 cg), atrinal (1 mg). La papavérine est un alcaloïde de l'opium, à propriétés spasmolytiques. Le pantopon est un extrait total d'opium, l'atrinale est un dérivé de l'atropine sans action nocive sur le parasymphatique.

Protocole d'expérimentation :

Il est bon, dans un premier temps, de provoquer une série de contractions, soit par la post-hypophyse, soit par le Syntocinon, à la concentration de 5 mui par ml ou mieux 10 mui par ml de solution. Après quelques minutes de repos, dans un deuxième temps, l'activité de la spasmalgine ou de tout autre substance inhibitrice de la contractilité utérine, peut être détectée. Pour ce faire, on provoque comme précédemment une série de contractions, puis lorsque deux ou trois contrac-

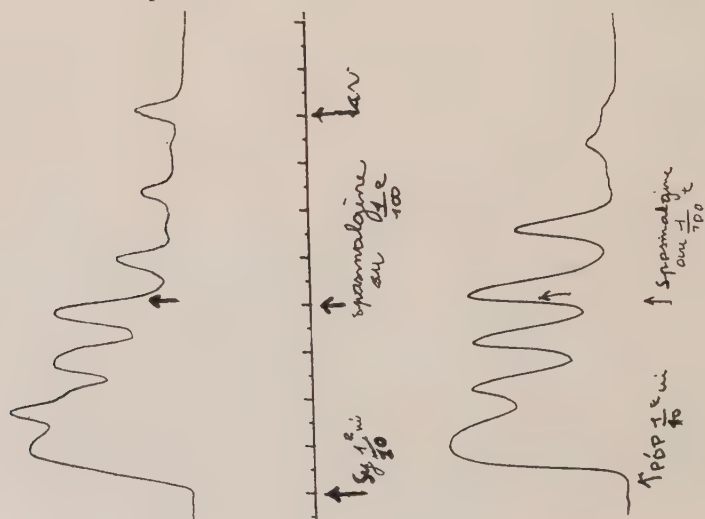
tions sont apparues, on injecte dans le milieu de survie, la substance à tester. Lorsque l'activité inhibitrice du produit est détectée, on recherche la dilution qui inhibe totalement les contractions provoquées. Nous avons expérimenté, simultanément l'activité inhibitrice de la spasmalgine sur les contractions provoquées et par la post-hypophyse et par le syntocinon.

L'expérimentation est effectuée sur des cornes utérines de rates blanches, vierges, pesant 190 grammes, traitées aux œstrogènes la veille de l'expérimentation.

Résultats.

Essai n° 11 : Les contractions sont provoquées simultanément par la post-hypophyse et le Syntocinon, à la concentration de 5 mui par ml de solution.

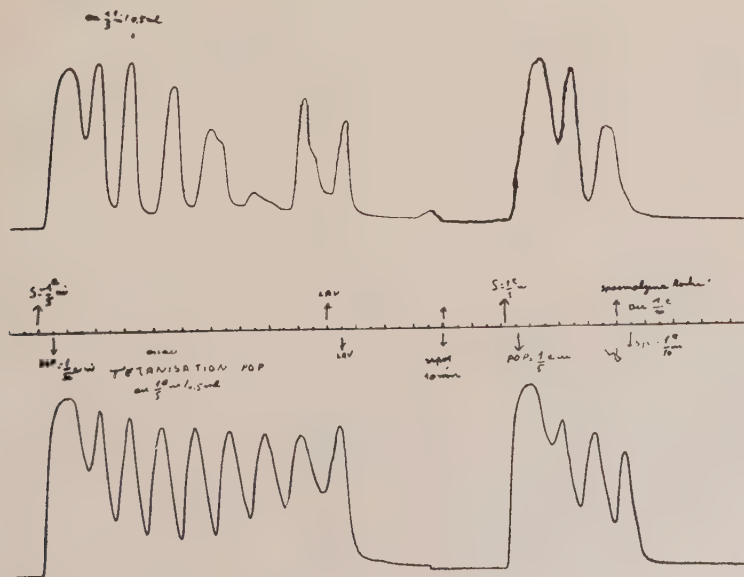
Quatre minutes après l'injection du produit ocytocique dans la cuve à immersion, on injecte la spasmalgine diluée au 1/100 de la solution primitive. La dilution finale de spasmalgine, dans la cuve à immersion de 20 ml est donc égale au 1/2 000 de la solution primitive.



Les quatre premières contractions sont suivies, après l'injection de la spasmalgine, d'une contraction de plus faible amplitude, elle-même suivie de deux plus petites contractions. L'effet inhibiteur de la spasmalgine est visible, mais peu probant.

Essai n° 12 : Les contractions sont provoquées simultanément par la post-hypophyse et le Syntocinon, à la concentration de 5 mui par ml de solution. Comme précédemment, la spasmalgine est injectée à la quatrième minute, mais sa dilution finale est égale au 1/200 de la solution primitive. 40 secondes après son injection, l'utérus revient à l'état de repos, ne manifestant aucune contraction. L'action inhibitrice de la spasmalgine est totale.

Essai n° 13 : Les contractions sont provoquées simultanément par la post-hypophyse et le Syntocinon, à la concentration de 10 mui par ml de solution. La spasmalgine est diluée au 1/200 de la solution primitive, dans la cuve à immersion. Aussitôt après l'injection son effet est immédiat et durable.



Discussion.

La spasmalgine inhibe les contractions provoquées par l'hormone ocytotique, soit sous forme d'extraits post-hypophysaires, soit synthétique, agissant sur l'utérus isolé de rate. Ces contractions, provoquées par 5 milliunités internationales ou 10 milliunités internationales d'hormone ocytotique par ml de solution, sont arrêtées par la spasmalgine à la dilution de 1/200 de la solution primitive.

L'hormone ocytotique, que ce soit sous forme d'extraits de post-hypophyse ou d'hormone synthétique, a une activité contractile sur l'utérus de rate sensibilisée aux œstrogènes, aux concentrations de l'ordre de 0,05 à 0,1 milliunité internationale par ml de solution. Elle produit des contractions amples et rythmiques de la fibre lisse utérine, aux concentrations de l'ordre de 5 à 10 milliunités internationales par ml de solution. Son action est inhibée par la spasmalgine.

B. — Le sulfate de spartéine.

Le sulfate de spartéine officinal présenté sous ampoule est dosé à 2 cg par ml. Il possède un pouvoir contractile certain sur la fibre musculaire lisse de l'utérus. Etant donné son intérêt en obstétrique, il nous a paru intéressant d'examiner son activité dans des conditions expérimentales identiques à celles des ocytotiques majeurs.

a) Activité contractile du sulfate de spartéine.

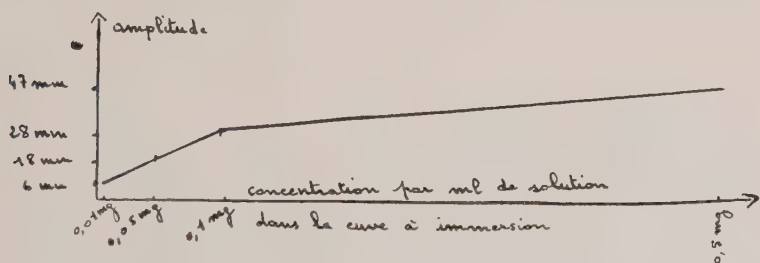
A l'instar de la post-hypophyse ou du Syntocinon, le sulfate de spartéine ne semble pas avoir d'activité prédominante lors d'une imprégnation hormonale définie. Si l'imprégnation hormonale du præstrus ou œstrogénique expérimentale ne rend pas l'utérus de rate plus sensible au sulfate de spartéine, elle permet de travailler sur une préparation ne manifestant pas de motilité spontanée.

Le sulfate de spartéine, on le sait (75, 76, 96), augmente l'intensité et la durée des contractions utérines. Travaillant sur l'utérus de rate traitée aux œstrogènes, il nous est apparu qu'il provoquait la contractilité utérine. Les contractions les moins amples sont obtenues aux concentrations de l'ordre de $1/1\ 000$ de cg par ml de solution, les plus amples aux concentrations de l'ordre de $1/10$ de cg par ml de solution.

1° *Amplitude des contractions provoquées par le sulfate de spartéine.*

Des résultats fragmentaires ne nous permettent pas de déterminer exactement la fonction représentant la variation de l'amplitude en fonction de la concentration.

Un essai, n° 14, représenté graphiquement ci-dessous, semble refléter assez bien l'activité du sulfate de spartéine.



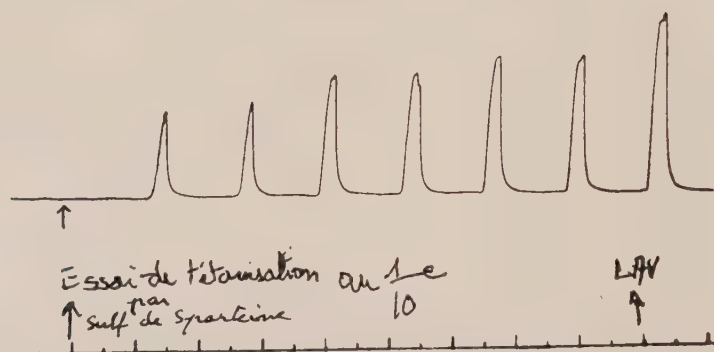
Sa courbe représentative est sensiblement identique à celles des ocytociques majeurs et particulièrement à celle de Syntocinon (3). Nous n'avons pas comparé par l'enregistrement simultané, les effets de la post-hypophyse ou du Syntocinon et les effets du sulfate de spartéine. Cependant nous avons observé que 0,5 mg de sulfate de spartéine par ml de solution produisait des contractions submaximales, à même titre que 10 milliunités internationales de post-hypophyse ou

de Syntocinon par ml de solution. Ces résultats rejoignent ceux de Mercier (75) qui considère que 1 g de spartéine base produit une contraction aussi ample que 52 ui d'hormone ocytocique.

2° Fréquence des contractions.

Essai n° 15 :

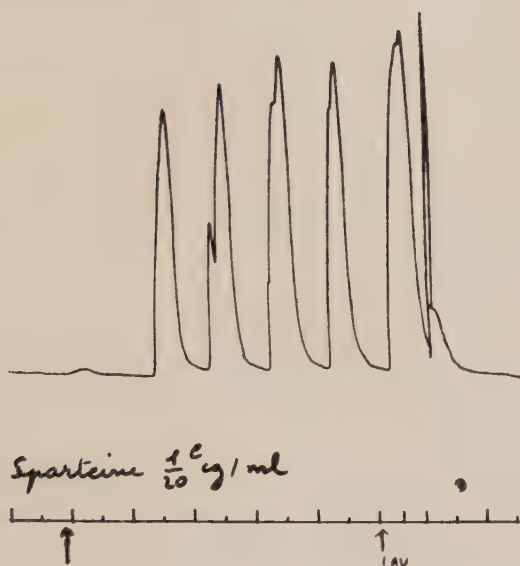
Un fragment utérin de 2 cm de longueur est prélevé sur une rate blanche pesant 174 g, et traitée à l'hexahydrobenzoate d'œstradiol, la veille de l'expérimentation. La concentration en sulfate de spartéine, dans la cuve à immersion est de 1/200 cg par ml de solution. On observe la motilité de l'utérus pendant neuf minutes.



Après un temps de latence d'une minute quinze secondes, le sulfate de spartéine crée une série de contractions utérines, amples, rythmiques, de durée assez brève. La fréquence est de 6 contractions pour 8 minutes. Entre chaque contraction il y a un relâchement intercalaire tel que l'utérus retrouve son tonus de base.

Essai n° 16 :

Cet essai est effectué sur une rate de 180 grammes, préparée aux œstrogènes. La concentration en sulfate de spartéine dans la cuve à organe isolé est de 1/20 cg par ml de solution.



Après un temps de latence d'environ 1 minute 15 secondes, une série de contraction est enregistrée. Les contractions dont l'amplitude croît peu à peu, sont de courte durée. Leur fréquence est augmentée, elle est égale à une contraction par minute. Le relâchement intercalaire est toujours total.

Discussion.

Le sulfate de spartéine provoque des contractions de l'utérus isolé de rate traitée aux œstrogènes; ces contractions sont puissantes, brèves, rythmiques, entre chacune d'elles, il y a un relâchement intercalaire total. Leur amplitude et leur fréquence semblent varier en même sens et sont proportionnelles à la concentration utilisée.

Le sulfate de spartéine à la concentration de 0,5 mg par ml de solution, comme la post-hypophyse ou le Syntocinon aux doses voisines de 10 mui par ml de solution, produit des contractions submaximales, rythmiques, de l'utérus isolé de rate traitée aux œstrogènes. Entre chaque contraction, il provoque un relâchement intercalaire total, rendant ainsi son action plus douce sur la fibre lisse de l'utérus.

CHAPITRE II

ETUDE « IN VIVO », SUR ORGANE « IN SITU »

Après avoir mis en évidence le pouvoir des extraits post-hypophysaires, du Syntocinon, du sulfate de spartéine, de faire contracter l'utérus isolé de rate, nous avons déterminé certaines de leurs caractéristiques. Examinons maintenant leur activité sur l'utérus en place dans l'organisme animal vivant.

I. — Choix d'une méthode

Nous avons choisi la méthode la plus simple et la plus économique, à savoir la méthode d'enregistrement direct des contractions de l'utérus *in situ*, appliquée à la lapine vide ou à terme. Cette méthode consiste à enregistrer les mouvements exercés en un point, sous l'effet des contractions de l'utérus en place dans l'abdomen de l'animal et visible après laparotomie. Elle permet de décèler l'activité des substances ocytociques dans diverses conditions expérimentales, mais ne rend pas compte de la force ou de la fréquence des contractions.

A. — Choix de l'animal.

Les lapines vides utilisées reçoivent la veille de l'expérimentation, par voie intra-musculaire, une injection d'hexahydrobenzoate d'œstradiol à la posologie de 0,50 mg par kg

de poids vif ou de dihydroxydiphénylhexane (cycloestrol, hexoestrol ND) à la posologie de 0,25 à 0,50 mg par kg de poids vif. L'expérimentation sur les lapines à terme s'effectue le vingt-neuvième, le trentième et le trente et unième jour de la gestation. Le jour où l'animal se débourre est celui de l'accouchement naturel.

B. — Préparation de l'animal.

a) Anesthésie.

Elle consiste en une pré-anesthésie, par injection par voie intra-musculaire de maléate acide d'acépromazine (Vétranquil ND) à la posologie de 1 mg par kg de poids vif ou par injection d'un mélange à parties égales de Largactil-Phénergan (ND) à la posologie de 5 mg par kg de poids vif. L'anesthésie profonde est obtenue par l'injection lente, par voie intra-veineuse, de chloralose-uréthane (uréthane 100 mg par kg ; chloralose : solution à 10 %) à la posologie de 1,2 ml par kg de poids vif. Cette anesthésie est variable selon les sujets, moins bonne chez les sujets gras, toxique chez les sujets ayant une atteinte hépatique. Elle est néanmoins suffisamment profonde pour une expérimentation durant 3 heures.

S'il y a réveil de l'animal on peut renforcer l'anesthésie par la moitié de la dose primitive. L'anesthésie peut aussi être obtenue par l'injection de nembutal (ND) par voie intra-veineuse, à la posologie de 40 à 50 mg par kg de poids vif. Elle est de plus courte durée, mais aussi profonde. Il sera bon de la compléter par l'injection d'une demi-dose de nembutal une heure après le début de l'expérimentation.

b) Installation de l'animal.

L'animal anesthésié est fixé en décubitus dorsal sur une table de Malassez. Une aiguille siliconée, introduite dans la veine marginale de l'oreille, relie une ampoule de sérum

glucosé isotonique tiédi au système sanguin. Ce système permet d'injecter les substances à expérimenter, tout en évitant une thrombose de la veine et en réhydratant l'animal.

C. — Préparation de l'enregistrement.

L'utérus est relié au levier enregistreur par un fil de lin très fin. Ce levier est isométrique si la lapine est gestante. Il multiplie par trois les déplacements de l'utérus vide. Sa charge varie de 2 à 4 grammes suivant la grosseur de l'utérus.

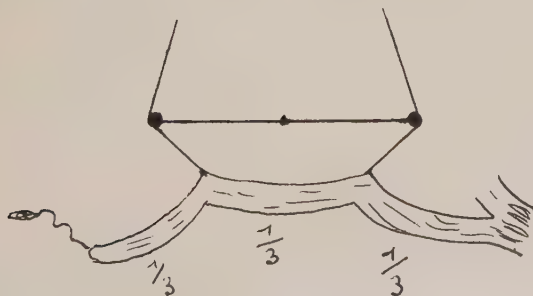
Le cylindre enregistreur entraînant le papier fumé, tourne à une vitesse de 11 mm par minute.

D. — Mise à jour de l'utérus et montage.

a) Lapine vide.

Après avoir rasé et aseptisé l'abdomen, on pratique une laparotomie médiane très postérieure qui met à jour les cornes utérines, tout en évitant l'adhérence de ces cornes aux commissures de la plaie.

Par un point en U séro-séreux, on fixe le fil sur l'utérus le plus souvent au milieu de la corne utérine. Celle-ci se trouve quelque peu suspendue lorsque le fil est relié au levier scripteur chargé. On peut, par un autre artifice de fixation, permettre l'enregistrement des contractions utérines entre deux points.

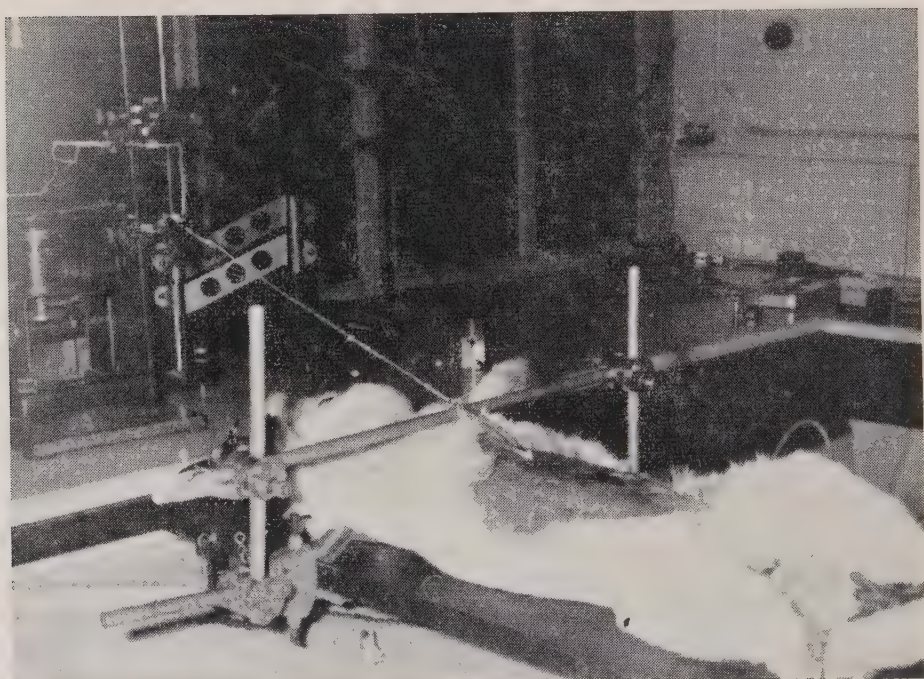


Chacun des fils est fixé par un point U à la limite du tiers inférieur et du tiers moyen, du tiers supérieur et du tiers moyen. Ces fils sont réunis au stylet enregistreur dont la charge est multipliée par deux.

L'utérus étant mis à jour, il est nécessaire de l'humidifier avec une solution de glucose isotonique tiédie.

b) *Lapine gestante à terme.*

On peut opérer à ciel ouvert comme précédemment, mais il est préférable, l'utérus gravide se desséchant vite ou faisant hernie, de refermer l'abdomen après fixation du fil dans l'interspace séparant deux fœtus selon la technique indiquée par M. le Professeur Bertrand (7). On pratique une laparotomie haute et une petite ouverture paraxyphoïdienne. La photographie ci-dessous nous montre le montage.



Le fil, étant fixé par un point en U, passe dans un tube en verre recourbé, placé lui-même dans l'ouverture paraxyoïdienne et se continuant jusqu'à l'utérus, dans l'abdomen fermé. Le fil rejoint ensuite le stylet enregistreur, un système de poulies évitant au maximum les frottements. Il est bon de s'assurer que le fil n'est pas retenu avant de commencer l'expérimentation. Cette technique, malgré les frottements qui modifient l'interprétation des contractions, permet d'expérimenter les différentes drogues sur un utérus en place, préservé du milieu extérieur.

II. — Résultats

A. — *Lapine vide.*

Nous n'avons pas recherché la variation de la réponse de l'utérus suivant l'imprégnation hormonale du sujet ou les variations de l'amplitude des contractions en fonction de la dose d'ocytocine injectée. Désirant mettre au point une technique permettant d'examiner l'activité décontracturante de certaines substances, nous avons essayé seulement de faire entrer l'utérus en état de contracture. Nous avons examiné ainsi, l'activité de fortes doses d'extraits post-hypophysaires (Post-hypophyse ND), injectées par voie intra-veineuse, dans des conditions assez précises d'imprégnation œstrogénique.

a) *Importance de l'imprégnation œstrogénique.*

Il n'est pas besoin de revenir sur le fait, que la progestérone inhibe les contractions de l'utérus alors que les œstrogènes favorisent l'activité de l'hormone ocytocique. Cependant, au cours de 5 essais pratiqués sur la lapine vide, il nous est apparu que l'imprégnation œstrogénique expérimentale sous forme d'injection d'œstrogènes retard devait s'effectuer dans certaines conditions, pour permettre un bon enregistrement des contractions provoquées.

Résultats.

Essai n° 1 : Effectué sur une lapine pesant 2,2 kg traitée au cycloestrol (ND) à la posologie de 0,50 mg/kg 18 heures avant l'expérimentation.

L'utérus ne présente pas de contractions spontanées, mais réagit faiblement, après l'injection de post-hypophyse (ND).

Essai n° 2 : Une lapine pesant 4,6 kg a reçu une première injection de 1 mg d'hexahydrobenzoate d'œstradiol 15 heures avant l'expérimentation et une deuxième injection de 0,5 mg, 3 heures avant l'expérimentation.

L'utérus présente une grande motilité spontanée et sa sensibilité aux extraits post-hypophysaires n'est pas négligeable.

Essai n° 3 : Une lapine pesant 4,650 kg a reçu l'injection de 1 mg de cycloestrol, 2 heures avant l'expérimentation. L'utérus n'est pas calme, sa sensibilité aux extraits post-hypophysaires apparaît 4 heures 30 minutes après le début de l'expérimentation. Nous avons remarqué à ce moment une congestion graduelle de l'utérus.

Essai n° 4 : Une lapine pesant 4,7 kg a reçu chaque jour pendant les trois jours précédant l'essai, 2 mg d'hexahydrobenzoate d'œstradiol, par injection intra-musculaire. L'utérus est alors calme et sensible.

Essai n° 5 : Une lapine pesant 4,7 kg est traitée à l'hexahydrobenzoate d'œstradiol à la posologie de 0,5 mg par kg de poids vif, 7 heures avant l'expérimentation. L'utérus non sollicité est au repos, lorsqu'on fait agir les extraits post-hypophysaires, il présente de belles contractions.

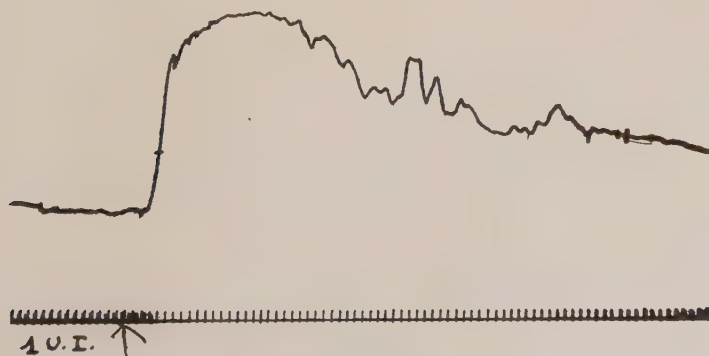
Discussion.

Chez la lapine, femelle à ovulation provoquée, nous remarquons que l'imprégnation œstrogénique expérimentale est fugace. Les œstrogènes retard, injectés en une seule fois par voie intramusculaire à la posologie de 0,25 mg par kg, voire de 0,50 mg par kg de poids vif, ne sensibilisent plus l'utérus 18 h. après l'injection ou n'ont pas eu le temps de sensibiliser l'utérus 2 h. après l'injection. Il semble donc que l'effet des œstrogènes retard sur l'utérus de lapine commence 6 à 7 h. après l'injection et ne soit réel que pendant 7 ou 8 heures. Pour tester l'activité des extraits post-hypophysaires sur l'utérus *in situ* de lapine vide, dans les meilleures conditions, il est nécessaire d'imprégner l'organisme par des œstrogènes retard à dose physiologique soit par des injections répétées pendant plusieurs jours, ou la pose d'implants sous la peau du flanc (20), soit par injection 7 ou 8 heures avant l'expérimentation.

b) Recherche d'une contracture de l'utérus *in situ*.

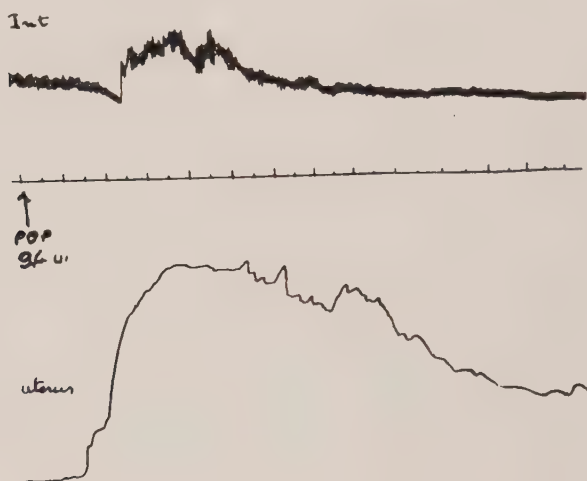
Expérimentation. — Résultat.

Essai n° 4 : Rapport du levier 1/2 ; charge 2 g.



Après un temps de latence de 30 secondes, l'injection d'une unité international (ui) de post-hypophyse (ND) (abréviation POP) dans la veine marginale de l'oreille entraîne une contraction tonique ample, durant environ 4 minutes. Cette contraction décroît ensuite peu à peu. On peut parler d'état de contracture du muscle utérin, témoin de l'activité des extraits post-hypophysaires, tout d'abord brutale puis décroissante.

Essai n° 5 : Rapport des leviers frontaux 1/3, charge 2 grammes.



L'injection de 2 ui par kg de post-hypophyse provoque après un temps de latence d'une minute 30 secondes, une contracture de l'utérus d'apparition brutale et de forte amplitude qui dure environ six minutes. Cet état de contracture diminue ensuite peu à peu, montrant la perte d'activité de la post-hypophyse.

Simultanément, nous avons enregistré l'activité de la post-hypophyse sur l'intestin qui, au repos, présente de petites contractions rapides, autonomes des fibres lisses circulaires.

Deux minutes et demie après l'injection de post-hypophyse, une contraction des fibres lisses longitudinales se manifeste brusquement et pendant 2 minutes 30 secondes, en même temps que les contractions des fibres circulaires augmentent légèrement d'amplitude. Puis peu à peu l'intestin revient au repos.

La comparaison des deux tracés permet de reconnaître une activité plus importante, plus spécifique de la post-hypophyse sur les fibres lisses de l'utérus.

Trois autres essais, que nous ne faisons que mentionner, nous ont montré que des injections par voie intra-veineuse de fortes doses de post-hypophyse, telles que 4 ui ou 5 ui ou même 10 ui par kg de poids vif, n'entraînent pas une contracture plus importante de l'utérus. Le plateau d'amplitude maximale de la contraction ne dure pas plus de 6 minutes et l'état de contracture diminue peu à peu, pour être nul 15 minutes environ après l'injection. Concomitamment à l'état de contracture, nous avons remarqué une décongestion brutale et un raccourcissement des cornes utérines, ces effets disparaissent au fur et à mesure que l'utérus se décontracte, signant la perte d'activité de la post-hypophyse.

Discussion.

Chez la lapine vide, traitée aux œstrogènes, l'injection à forte dose d'extraits post-hypophysaires entraîne l'apparition d'un état de contracture de l'utérus, représenté sur l'enregistrement par un plateau, suivi d'une descente en faible pente et manifeste visuellement par un raccourcissement et une décongestion brutale des cornes utérines. A forte dose, l'activité des extraits sur l'utérus de lapine est, tout d'abord, brutale et forte pendant quelques minutes puis diminue peu à peu. Elle ne dépasse pas 15 minutes, ce qui laisse pressentir une destruction rapide de l'hormone ocytotique.

B. — *Lapine gestante à terme.*

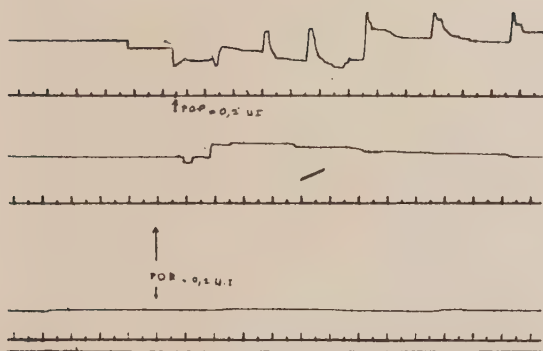
Pour Knauss (62), chez la lapine au trente et unième jour de gestation, l'ocytocine, injectée par voie intra-musculaire à la posologie de 0,33 ui par kg de poids vif, entraîne la naissance du premier nouveau-né au bout de quelques minutes. Cette méthode de l'accouchement provoqué est le plus souvent complétée par l'enregistrement direct des contractions de l'utérus in situ, pour déterminer l'activité de l'hormone ocytocique sous forme d'extraits ou synthétique. Elle permet de juger de l'effet ocytocique des extraits post-hypophysaires que nous avons étudié dans les conditions particulières du part, mais elle ne rend pas compte des paramètres concernant les contractions utérines au moment du travail.

a) *Expérimentation. — Résultats.*

La lapine met bas dans les quelques heures qui suivent le moment où l'animal se débourre et prépare son nid, c'est-à-dire au trentième jour et surtout le trente et unième jour. Nous avons examiné l'activité ocytocique de la post-hypophyse (ND) injectée par voie intraveineuse aux doses de 1/10 ui, de 1/2 ui et de 1 unité internationale, le vingt-neuvième, le trentième et le trente et unième jour de la gestation.

Essai n° 6 : une lapine au trentième jour de la gestation fait son nid. L'essai débute 3 heures après cette manifestation. L'injection par voie intraveineuse de 1/10 ui de post-hypophyse suffit à provoquer l'expulsion des fœtus.

Essai n° 7 : Chaque jour, le vingt-neuvième, trentième, trente et unième jour de la gestation, nous injectons par voie intraveineuse 1/10 ui de post-hypophyse à une lapine.

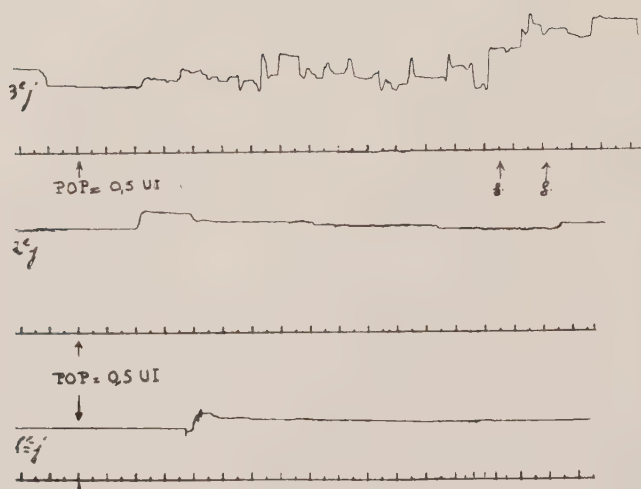


Au vingt-neuvième jour (tracé du bas), aucune contraction de l'utérus n'est à noter.

Au trentième jour, 7 minutes après l'injection, de faibles contractions apparaissent.

Au trente et unième jour, l'injection de 1/10 ui de post-hypophyse provoque en 5 minutes 30 secondes des contractions amples. Mais l'accouchement n'a pas lieu. Un deuxième essai reproduit ces résultats. Un troisième essai ne montre aucune contraction durant les enregistrements du vingt-neuvième et trentième jour, de petites contractions se manifestent seulement le trente et unième jour. Enfin dans un quatrième essai, la post-hypophyse, à la dose de 1/10 ui, provoque des petites contractions le vingt-neuvième jour et des contractions amples au trente et unième jour, accompagnées du phénomène d'éjection du lait et de l'expulsion des fœtus quelque temps après.

Essai n° 8 : Nous injectons chaque jour 0,5 ui de post-hypophyse dans la veine marginale de l'oreille d'une lapine au vingt-neuvième, trentième, trente et unième jour de gestation.



Au 29^e jour (tracé du bas) la post-hypophyse n'entraîne aucune motilité de l'utérus.

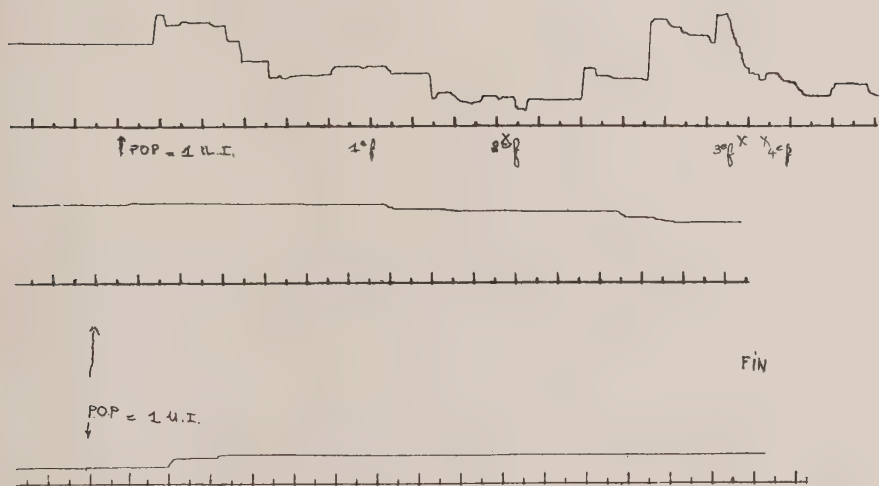
Au 30^e jour, une légère contraction apparaît, deux minutes après l'injection.

Au 31^e jour, les contractions utérines apparaissent 2 minutes après l'injection de post-hypophyse, elles augmentent peu à peu d'amplitude, jusqu'à devenir très fortes. A la dixième minute, les eaux sortent, à la quatorzième minute le premier fœtus est expulsé.

Essai n° 9 : nous injectons par voie intra-veineuse, 1 ui de post-hypophyse au 29^e, 30^e, 31^e jour de la gestation.

Au vingt-neuvième et au trentième jour, la post-hypophyse ne crée pas de contraction.

Au trente et unième jour, une minute après l'injection de post-hypophyse, de violentes contractions apparaissent, 6 minutes après, le dernier fœtus est expulsé rapidement.



d) Discussion.

Les extraits post-hypophysaires provoquent l'expulsion rapide des foetus, uniquement lorsque la femelle est à terme, c'est-à-dire préparée du point de vue hormonal. Cette préparation terminale de la lapine à l'accouchement se manifeste extérieurement par le débouillage qui signerait l'intervention du rapport œstrogènes/progestérone au profit de l'imprégnation œstrogénique.

Remarquons qu'avant chaque essai et même le trente et unième jour, l'utérus ne présente aucune motilité et que c'est bien la post-hypophyse (ND) qui déclenche les contractions utérines. En aucun cas, la post-hypophyse, même à la posologie de 1 ui, injectée par voie intraveineuse, n'entraîne la mise-bas dans les jours qui précèdent le terme, elle provoque tout au plus quelques faibles contractions qui vont en s'amplifiant dans les tout derniers jours. Le jour où la femelle fait son nid, la post-hypophyse manifeste son haut pouvoir ocytocique : à la dose de 1/10 ui, elle provoque dans trois cas sur sept

l'expulsion des fœtus, aux doses de 0,5 ui ou 1 ui, l'accouchement survient dans tous les cas, avec une rapidité supérieure pour une unité internationale.

Aux fortes doses, de l'ordre de 1 ui par kg de poids vif, la post-hypophyse, amène l'utérus de lapine vide et traitée aux œtrogènes, à l'état de contracture pendant un temps relativement court. Aux doses de 0,5 ui, voire 0,1 ui, elle provoque l'accouchement de la lapine gestante dans des délais assez brefs, uniquement lorsque celle-ci est très proche de son terme.

**

CONCLUSIONS

- 1° L'étude expérimentale des ocytociques peut être réalisée *in vitro* et *in vivo*.
- 2° A côté du facteur ocytotique majeur, l'ocytocine naturelle ou de synthèse, prennent place des ocytociques mineurs tels que la spartéine ou les dérivés de l'ergot de seigle, utilisables en thérapeutique.
- 3° Les vitamines B₁ et E, ainsi que l'ATP, ont une activité eutocique plus qu'ocytocique.
- 4° Diverses substances biologiques ont un effet utérotonique et interviennent soit lors de l'accouchement, soit lors de l'accouplement.
- 5° Nos études personnelles *in vitro* confirment les données classiques : nos essais *in vivo* mettent en relief la sensibilité élective de l'utérus de la lapine aux ocytociques dans les heures précédant le part.

VU : le Directeur
de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Lyon,

FLORIO

Le Professeur responsable
de l'Ecole Nationale
Vétérinaire,

BERTRAND

Vu :
P. le Doyen,

CIER.

Le Président de la thèse.

P. GIRARD

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 19 juin 1965.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université

P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

1. AMBACHE (N.) et HAMMOND (J.). — *Am. J. Physiol.*, 1949, 108, 270, in 69.
2. BAISSSET (A.), LESBRE (G.) et MONTASTRUC (P.). — Recherches expérimentales sur la sécrétion ocytocique ; effet de la section, du tractus supra-optico-hypophysaire et de l'injection intra-veineuse de solutions hypertoniques sur la sécrétion d'ocytocine. *Path. Biol.*, 1962, 9, 1447.
3. BERDE (B.). — Recent progress in oxytocin research. 1 vol., 82, Ch. C. Thomas, édit., Springfield (U.S.A.), 1959.
4. BERDE (B.). — Pharmacologie des hormones neurohypophysaires et de leurs analogues synthétiques. Traduction Docteur Probst, Masson, Paris, 1963.
5. BERDE (B.), CERLETTI (A.) and KONZETT (H.). — The biological activity of a series of peptides related to oxytocin. In « Oxytocyn » (éd. R. Caldeyro-Barcia and H. Heller), Pergamon Press, Oxford, London, New York, Paris, 1961, 247.
6. BERGER (E.). — Interactions of oxytocin, potassium and calcium in the rat uterus. *Am. J. Physiol.*, 1961, 201, 5, 931.
7. BERTRAND (M.). — Etude pharmacodynamique des ocytociques. Conférence. Fac. Pharm., Montpellier, 1962.
8. BERTRAND (M.). — Cours magistral, Lyon, 1963-64.

9. BISSET (G.-W.) and LEE (J.). — An improved methode for extracting oxytocis and antidiuretic hormones from blood. *Lancet.*, G.-B., 1957, 262, 1173, in 2.
10. BISSET (G.-W.) and WALKER (J.-M.). — Assay of oxytocyn in blood. *J. Physiol.*, 1954, 126, 588.
11. BOCH (F). — L'hormone ocytocique et ses applications en médecine vétérinaire. *Th. Doct. Vét.*, Lyon, 1964.
12. BOISSONAS (R.-A.), GUTTMAN (St.), JACQUENOUD (P.-A.) et WALLER (J.-P.). — Synthèse d'analogues structuraux de l'ocytocine. *Helv. Chim. Acta*, 1956, 39, 1421.
13. BONNEY (W.-R.) and FERGUSON (J.-K.W.). — *Arch. Int. Pharmacod.*, 1950, 83, 566, in 69.
14. BONNYCASTLE (D.-D.) and FERGUSON (J.-K.-W.). — *Arch. Int. of pitocin and adrenaline on different segments of the rabbit uterus. Am. J. Physiol.*, 1941, 72, 90 in 88.
15. BOST (J.). — Cours magistral, Lyon, 1960-61, 1961-62.
16. BRION (A.). — Vade-mecum vétérinaire. Vigot, Paris, 1961, 204.
17. CALDEYRO-BARCIA (R.) and HELLER (H.). — Oxytocin. *Proceed. Int. Symp. Montevideo. Pergamon Press*, Oxford, London, New York, Paris, 1961.
18. CALDEYRO-BARCIA (R.) and POSEIRO (J.-J.). — Oxytocyn and contractility of the pregnant human uterus. *Ann. N. Y., Acad. Sci.*, 1958, 75, 813, in 118.
19. CALDEYRO-BARCIA (R.) and SERENO (J.-A.). — The response of the human uterus to oxytocin throughout pregnancy. In « Oxytocin », *Pergamon Press*, 1961, 177.
20. CROSS (B.-A.). — The motility and reactivity of the œstro-genized rabbit uterus *in vivo* : with comparative observation on milk-ejection. *J. Endocr.*, 1958, 16, 237.

21. CSAPO (A.-I.). — The effects of oxytocin substances on the excitability of the uterus. In « Oxytocin », Pergamon Press, 1961, 100.
22. CSAPO (A.-I.) and CORNER (G.-W.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1951, 78, 266, in 69.
23. DALE (H.-H.). — The action of extracts of the pituitary body. *Biochem. J.*, 1909, 4, 427.
24. DALE (H.-H.) and LAIDLAW (P.-P.). — *J. Pharm. Exp. Thér.*, 1912, 4, 75.
25. DEBACKERE (M.) and PEETERS (G.). — The influence of vaginal distension on milk ejection and diuresis in the lactating cow. *Arch. Int. Pharm. Thér. Belge*, 1960, 123, (3-4), 462.
26. DIXON (A.). — *J. Physiol.*, 1923, 129, in 117.
27. DOCKE (F.). — Über den Einfluss des vegetativen nerven Systems auf die uterus Motilität beim Rind. *Proc. Int. Congr.*, La Haye, 1961, vol. 2, p. 293.
28. DOCKE (F.). — Contractility of the bovine uterus. *Arch. Exp. Vet. Med.*, 1962, 16, 1205.
29. DUMONT (M.) et DHORI-MIHAL. — Influence sur l'accouchement de l'administration ante-partum du complexe vitaminique B. *Gyn. Obst. Fr.*, 1960, 59 (4), 504.
30. DU VIGNEAUD (V.), RESSLER (C.) et TRIPPETT IS.). — *J. Biol. Chem.*, 1953, 205, 949.
31. DU VIGNEAUD (V.), LAWLER (H.-C.) et POPENDE (E.-A.). — Enzymatic cleavage of glycinamide from vasopressin and a proposed structure for the pressor antidiuretic hormone of the posterior pituitary. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1953, 75, 4880.

32. ELMADJIAN (F.). — Bioassay epinephrin and norepinephrin. In « Methods in hormone research », Vol. 2. *Ac. Press. N. Y. and L.*, 1960, 377.
33. EMMENS (C.-W.). — Hormone assay. *Ac. Press, New York*, 1950.
34. VON EULER (U.-S.). — The catecholamines, adrenaline, nor-adrenaline. In « Hormones in blood ». *Ac. Press, N. Y. and L.*, 1961, 551.
35. FERNEY (J.). — Cours magistral, Lyon, 1962-63.
36. FERNEY (J.). — Emploi des hormones sexuelles en thérapeutique. *Ex. Rev. Méd. Vét.*, 1958, 109, 19.
37. FITZPATRICK (R.-J.). — On oxytocin and uterine function. In « The Neurohypophysis », Butterworths. London, 1957, 203.
38. FITZPATRICK (R.-J.). — The activity and pharmacological reactivity of the cervix and body of the uterus in ruminants. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1951, 44, 870.
39. FITZPATRICK (R.-J.). — Réponse du col utérin des ruminants à l'adrénaline. *J. Comp. Path. Thér.*, 1958, 68, 219.
40. FITZPATRICK (R.-J.). — The reactivity of the ruminant uterus to posterior pituitary hormones. *J. Comp. Path. Thér.*, 1960, 70, 1.
41. FITZPATRICK (R.-J.). — The estimation of small amounts of oxytocin in blood. In « Oxytocin », *Pergamon Press*, 1961, 358.
42. FITZPATRICK (R.-J.). — Oxytocin like activity of the blood of cows in labour. *Proc. Cong. Int. Physiol.*, Leiden, 1962, 2, 522.
43. FITZPATRICK (R.-J.) and WALMSLEY (C.-F.). — The concentration of oxytocin in bovine blood during parturition. *J. Physiol.*, 1962, 163.

44. FITZPATRICK (R.-J.). — Blood concentration of oxytocin in labour. *J. Endocrinol. G.-B.*, 1961, 22, 3.
45. GADDUM (J.-H.). — *Brit. J. Pharmacol.*, 1953, 8, 321.
46. GENGOUX (P.). — Pharmacologie générale et vétérinaire. Duclelot, Paris, 1959.
47. GUGGISBERG (P.). — Biologie und Patologie des Weibes. Seitz et Amreich, 1942, in 29.
48. HARRIS (G.-W.) and PICKLES (V.-P.). — Reflex stimulation of the neuro-hypophysis (posterior pituitary gland) and the nature of posterior pituitary hormone. *Nature*, 1953, 172, 1049.
49. HAMBURGER (C.). — *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 1946, 2, 212, in 104.
50. HANON (F.), COQUOIN-CARNOT (M.) et PIGNARD (P.). — *Sem. Hôp.*, 1950, 26, 1264, in 71.
51. HASHIMOTO (T.). — *Japan. J. Obst. Gyn.*, 1937, 20, 5, in 29.
52. HAWKER (R.-W.). — Oxytocin and an unidentified oxytocic substance in extracts of blood. In « Oxytocin », Pergamon Press, 1961, 425.
53. HAWKER (R.-W.), ROBERTS (V.-S.) and WALMSLEY (C.-F.). — Some properties of an oxytocic substance in extracts of semen. *Endocrinol., U.S.A.*, 1960, 67 (2), 187.
54. HAYS (R.-L.) and VAN DEMARK (V.-L.). — The effect of hormones on uterine motility and sperm transport in the perfused genital tract of the cow. *J. Dairy. Sci.*, 1952, 111, 334.
55. HOLCK (R.-L.). — Effect of various drugs on the uterus. In « Laboratory guide in pharmacology », 12, Burgess Pub. Co.

56. HOLTON (P.). — A modification of the method of Dale and Laidlaw for standardisation of posterior pituitary extract. *Brit. J. Pharmacol.*, 1948, 3, 328.
57. HSU (Y.). — *Quart. J. Pharm.*, 1948, 21, 146, in 104.
58. ISRAEL (S.). — *Obst. and Gyn.*, 1959, 85, in 117.
59. JALON (P.-G. de), BAYO (J.-B.) and JALON (M.-G. de). — *Pharmacoterap. Actual.*, Madrid, 1945, 11, 313.
60. JALON (P.-G. de), BAYO (J.-B.) and JALON (M.-G. de)). — *Pharmacoterap. Actual.*, Madrid, 1947, 2, 177.
61. KLEINE I.H.-O.). — *Klin. Wschr.*, 1939, 18, 360.
62. KNAUSS (H.-H.). — *Arch. Exp. Path. Pharmac.*, 1927, 124, 152.
63. KONZETT (H.), BERDE (B.) and CERLETTI (A.). — *Schweiz. Med. Wschr.*, 1956, 86, 226.
64. KOPPENZI and KARCZMAR. — Experimental pharmacodynamics. In « Laboratory Guide in Pharmacology », 7, Burgess Pub. Co.
65. KREITMAIR (H.) et SIECKMANN (W.). — *Merck's Jber.*, 1963, 50.
66. KURIYAMA (H.-A.). — The effect of progesterone and oxytocin in the mouse myometrium. *J. Physiol.*, G.-B., 1961, 159, 1, 26.
67. KURIYAMA (H.-A.) and CSAPO (A.-I.). — The calcium deficient uterus. *Biol. Bull. U.S.A.*, 1959, 117 (2), 416.
68. LACOMME (M.). — *Pratique obstétricale*. Masson, Paris, 1960, Vol. 1, 90 et 293.
69. LECHAT (P.). — Pharmacologie des ocytociques. *Thérapie*, 1960, 15, 412.

70. LEIDL (W.) and SCHAFTNER (N.). — Action of seminal vesicle fluid on concentrations of isolated bovine uterus. *Zucht-hyg. Fortpflstörung u. Besamung.*, 1959, 3, 265.
71. LOUYOT (P.), LAMARCHE (M.) et ROYER (R.). — Activité ocy-tocique du liquide amniotique. *C.R. Soc. Biol.*, 1958, 152 (1), 133.
72. LOUYOT (P.), LAMARCHE (M.) et ROYER (R.). — Action du liquide amniotique sur diverses fibres musculaires lisses. *C.R. Soc. Biol.*, 1958, 152 (5), 834.
73. MAGNUS (R.) and SCHAFER (E.-A.). — The action of pituitary extracts upon the kidney. *P. Physiol.*, 1901, 27.
74. MANUNTA (S.). — Sull' inattivazione dell'oxitocine nella vacca. *Bull. Sign. Biol. Physiol.*, 1962, 16.
75. MERCIER (F.) et MERCIER (J.). — Action expérimentale de la spartéine sur utérus isolé. *C.R. Soc. Biol.*, 1946, 140, 303.
76. MERGER (R.) et CHADEYRON (P.). — Emploi thérapeutique des ocytoxiques (ph excepté) en obstétrique. *Thérapie*, 1960, 15, 437.
77. MERGER (R.), MELCHIOR (J.) et KRIVINE (I.). — Emploi théra-peutique des extraits post-hypophysaires et de l'ocytocine en obstétrique. *Thérapie*, 1960, 15, 445.
78. MUNSICK (R.-A.). — *Endocrinol.*, 1960, 66, 451 in 104.
79. NEUMAN (E.), DESART (H.) et LEDOUX (P.). — Intérêt prati-que du test de Smyth. *Gyn. Obst.*, 1959, 58 (1), 79.
80. NEWTON (W.-H.). — Reciprocal activity of the cornua and cervix uteri of the goat. *J. Physiol.*, 1934, 81, 277, in 88.
81. OLIVER (G.) and SCHAFER (E.-A.). — On the physiological action of extracts of pituitary body and certain other glandular organs. *J. Physiol.*, 1895, 18, 277.

82. OTT (J.) and SCOTT (J.-C.). — The action of infundibulin upon the mammary secretion. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1910, 8, 48.
83. PEETERS (G.). — Libération d'hormones post-hypophysaires par injection de solutions hypertoniques de chlorure de sodium dans l'artère carotide chez le bœlier. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1962, 138 (1-2), 338.
84. PIERCE (J.-G.) et DU VIGNEAUD (V.). — *J. Biol. Chem.*, 1950, 182, 359.
85. PIERCE (J.-G.) et DU VIGNEAUD (V.). — Studies on high potency oxytocic material from beef posterior pituitary lobes. *J. Biol. Chem.*, 1950, 186, 77.
86. PIGEAUD (Y.) et NEUMAN (E.). — Le mécanisme physiologique du déclenchement du travail. *Rev. Fr. Gyn. Obst.*, 1960, 55 (11), 651.
87. ROWSON (L.-E.). — The movement of radio-opaque material in the bovine uterine tract. *Brit. Vet. J.*, 1955, 111, 334, in 89.
88. RUCKEBUSH (Y.). — La neurohypophyse. *Rev. Corps Santé Armées*, 1960 (6).
89. RUCKEBUSH (Y.) et JOUBERT (L.). — L'ocytocine : son rôle dans la descente du lait. *Rev. Méd. Vét.*, 1960, 61, 241.
90. RUDINGER (J.), HONZL (J.) and ZADRAL (M.). — Synthesis in the oxytocin field. *Coll. Trav. Chim. Tchécosl.*, 1956, 21, 770.
91. SANDBERG (F.), INGELMAN (A.), LINDGREN (L.) and RYDEN (G.). — The effect of oxytocin on the motility of different parts of the pregnant and non pregnant human uterus *in vitro*, as compared with others oxytocic drugs. In « Oxytocin », Pergamon Press, 1961, 295.
92. SCHNEIDER (W.) and STUMPF (L.). — *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1953, 94, 406.

93. SCHUB (R.-L.). — *Amer. Rev. Soviet. Med.*, 1947, 4, 476.
94. SCHUBEL (K.) et TESCHENDORF (W.). — *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, 1933, 173, 652, in 69.
95. SEMM (K.). — The significance of oxytocinase in pregnancy and labour. In « Oxytocin », Pergamon Press, 1961, 336.
96. SILVERMANN (A.-J.). — *J. Amer. Pharm. Ass.*, 1959, 48, 9, in 69.
97. SMYTH (C.-N.). — A comparison of the effects to oxytocin and ergometrine on the human uterus. In « Oxytocin », Pergamon Press, 1961, 281.
98. SPECIA - SERVICE DOCUMENTATION. — La vitamine B₁ en obstétrique, 1961.
99. STEWART (G.-A.). — *J. Pharmacol.*, 1949, 1, 436, in 104.
100. STUFINSKY (F.) et GUERNE (J.-M.). — Etude *in vivo* des variations de la sensibilité à l'ocytocine de l'utérus de la rate gestante dans diverses conditions expérimentales. *J. Physiol.*, 1961, 53 (2), 476.
101. SUZOR (R.), JURET (P.) et POLI-MARCHETTI (P.). — Variations du pouvoir ocytogène sérique au cours de la grossesse. *Gyn. Obst.*, 1952, 51, 122.
102. TAMBA (G.). — *Acta scholae Medecin*, univ. imp. Kioto, 1921, 4, 84, in 69.
103. THEOBALD (G.-W.), GRABAM (A.), CAMPBELL (J.). — *Brit. Med.*, 1948, 2, 123.
104. THORP (R.-H.). — Posterior pituitary lobe hormone. In « Hormone Assay, Ac. Press, N. Y., 1950, 109.
105. THORP (R.-H.). — Posterior pituitary hormones. In « Methods in hormone research », volume n° 2, Ed. Ralhp-I, Dorfman, Ac. Press, N. Y., and L., 1962, 495.

106. TRENDELENBURG (P.). — *Klin. Woch.*, 1924, 777, in 117.
107. TRENDELENBURG (P.). — *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, 1928, 138, 301, in 69.
108. TUPPY (H.). — *Biochem. Biophys. Acta*, 1953, 11, 449.
109. TUPPY (H.). — Biochemical studies of oxytocinase. In « Oxytocin », *Pergamon Press*, 1961, 315.
110. TUPPY (H.) and NESVADBA (H.). — *Monatsh Chem.*, 1957, 88, 977.
111. VAN DEMARK (N.-L.) and HAYS (R.-L.). — Uterine motility responses to mating. *Amer. J. Physiol.*, 1952, 170, 581.
112. VAN DEMARK (N.-L.) and HAYS (R.-L.). — Effect of stimulation of the reproducing organs of the cow on the release of an oxytocin-like substance. *Endocrinol.*, 1953, 52, 634.
113. VAN DEN DRIESSCHE (R.). — Considération sur la nature ocytotique du sérum humain en dehors de la gestation et durant la grossesse. *Gyn. Obst. Fr.*, 1956, 54, 34.
114. VAN DYKE (H.-B.). — Some features of the pharmacology of oxytocin. In « Oxytocin », *Pergamon Press*, 1961, 48.
115. VARANGOT, GRANJON et VASSY. — Action ocytotique de la spartéine. *Gyn. Obst.*, 1946, 45, 212.
116. VERNEY (E.-B.). — Antidiuretic hormone and the factors which determine its release. *Proc. Roy. Soc., London*, 1947, 135, 25.
117. VLYSSIDES (Z.). — L'action excito-motrice du liquide céphalo-rachidien et la nature de sa substance contractile. *Gyn. Obst.*, 1962, 61 (2), 249.

118. WALKER (J.-M.). — Oxytocin. In « Hormone in blood ». Ed. C.-H. Gray and A.-L. Bacharach. *Ac. Press, N. Y. and L.*, 1961, 149.
119. WATTS (D.-T.). — *Am. J. Physiol.*, 1953, 173, 281.
120. WEST (G.-B.). — Biological and chemical assay of adrenaline. In « Hormone Assay ». Ed. C.-W. Emmens, *Ac. Press, N. Y.*, 1950, 102.

**

TABLE DES MATIERES

AVANT-PROPOS	15
INTRODUCTION	17
PREMIERE PARTIE. — Méthodes permettant d'étudier l'action des substances ocytociques sur l'utérus.	19
<i>Chapitre Premier.</i> — Etude <i>in vitro</i> , sur organe ou fragment d'organe isolé	21
<i>Chapitre II.</i> — Etude <i>in vivo</i> , sur organe <i>in situ</i> ..	33
DEUXIEME PARTIE. — Les substances ocytociques ..	41
<i>Chapitre Premier.</i> — Les ocytociques majeurs	43
<i>Chapitre II.</i> — Les ocytociques mineurs	59
<i>Chapitre III.</i> — Les substances à activité eutocique.	65
<i>Chapitre IV.</i> — Produits biologiques dont l'action ocytocique ne doit pas être méconnue	67
TROISIEME PARTIE. — Observations personnelles ...	75
<i>Chapitre Premier.</i> — Etude <i>in vivo</i> , sur organe isolé.	77
<i>Chapitre II.</i> — Etude <i>in vitro</i> , sur organe <i>in situ</i> ..	101
CONCLUSIONS	115
BIBLIOGRAPHIE	117

IMPRIMERIE DELZANNO s. a.
32, Cours d'Herbouville, 32
LYON

1865

